RC


MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDICIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. E. LEYDEN, Professor der 1. med. Klinik
Dr. C. GERHARDT, Professor der 2. med. Klinik
Dr. H. SENATOR, Professor der 3. med. Klinik

IN BERLIN,

Dr. H. NOTHNAGEL, Professor der 1. med. Klinik
Dr. E. NEUSSER, Professor der 2. med. Klinik
Dr. L. von SCHROETTER, Professor der 3. med. Klinik

IN WIEN.

Fünfundzwanzigster Band.

Mit 4 lithographirten Tafeln.

BERLIN 1894.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

N.W. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.



I.

Die neuesten Untersuchungen über die pathologische Anatomie und Physiologie der Tabes.

Zwei Vorträge.

I.

Vortrag, gehalten am 13. November 1893 in der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.

Von

E. Leyden.

M. H.! Wie Ihnen das Thema zu meinem Vortrage anzeigt, wünsche ich auf einen Gegenstand zurückzukommen und meinen gegenwärtigen Standpunkt darzulegen, der, wie ein Theil von Ihnen jedenfalls wissen wird, mich seit sehr langer Zeit beschäftigt: das ist die pathologische Anatomie und Physiologie der Tabes dorsalis.

Gegenwärtig sind es 30 Jahre her, seit ich meine ersten Arbeiten über diesen Gegenstand publicirte (1863), und auch dieser zufällige Umstand ist für mich ein Grund gewesen, dass ich ein Facit des heutigen Standes der Wissenschaft in dieser Frage zu ziehen wünschte. Am 4. März 1863 habe ich in der damals erst seit kurzer Zeit bestehenden Vereinigten Berliner Medicinischen Gesellschaft einen kleinen Vortrag gehalten über die graue Degeneration des Rückenmarkes[1]), in welchem ich drei Formen dieser Degeneration kurz besprach, nämlich 1. die graue Degeneration der Tabes, 2. die graue Degeneration der Sclerose und 3. die graue Degeneration der secundären aufsteigenden Degeneration Türk's. Ich bezog mich damals bereits auf meine Arbeit über Tabes, die ich kurz darauf in einer Monographie bei Hirschwald[2]) veröffentlichte.

---

1) Deutsche Klinik. 28. März 1863. No. 13.

2) Die graue Degeneration der hinteren Rückenmarksstränge. Klinisch bearbeitet von Dr. E. Leyden. Berlin 1863. A. Hirschwald.

Beide Arbeiten, soweit es sich um die gröbere pathologische Anatomie handelt, schlossen sich an voraufgegangene Untersuchungen, namentlich von Ollivier und Cruveilhier an, waren aber in Deutschland die ersten methodischen Untersuchungen und die erste monographische Bearbeitung dieser Rückenmarkserkrankung, welche seither ein so lebhaftes Interesse gewonnen und so vielfache Discussionen hervorgerufen hat. Ich hatte mir die Aufgabe gestellt, die pathologische Anatomie der Tabes genau zu studiren, und das klinische Krankheitsbild mit dem pathologischen Process derartig in Einklang zu bringen, dass es in seinen wesentlichen Zügen aus dem Wegfall derjenigen Function, welche den erkrankten Partien in ihrem gesunden Zustande eigen ist, hergeleitet werden konnte. Ich glaube, diese Aufgabe gelöst zu haben und bin der Meinung, dass durch meine Arbeit zuerst die Beziehung der pathologischen Anatomie (Degeneration der hinteren Stränge) zu dem Krankheitsbilde mit Bestimmtheit festgestellt worden ist. Ich habe meine Ansicht über die Natur des pathologisch-anatomischen Processes und eine pathologisch-physiologische Theorie der Tabes formulirt; seither ist die sichere Diagnose, auch der anatomischen Läsion mit methodischer Sicherheit ermöglicht worden.

Meiner Arbeit gingen einige Abhandlungen in der französischen Literatur voraus, welche ähnliche Ansichten über die pathologische Physiologie der Tabes andeuteten; diese, früher kaum beachtet, sind in neuerer Zeit hervorgeholt, um meinen selbstständigen Antheil zu verkleinern. Allein in allen jenen Arbeiten, die ich in meiner Monographie citirt habe, ist von einer methodischen Entwickelung der Theorie keine Rede, auch hat keiner der Autoren in allen folgenden Discussionen es auf sich genommen, diese Theorie zu vertheidigen und näher zu begründen. Das kann ich für mich in Anspruch nehmen.

Ich muss mir nun erlauben, auf meine älteren Arbeiten etwas ausführlicher einzugehen, da es mir von Bedeutung ist, dasjenige, was ich auf diesem Felde gearbeitet habe, darzulegen und mit den heutigen Anschauungen zu vergleichen.

Was die Natur des anatomischen Processes der Tabes betrifft, so habe ich mich dahin ausgesprochen, dass es sich nicht um einen eigentlich entzündlichen Process handele, sondern um eine eigenthümliche Degeneration, wobei wesentlich die nervösen Elemente ergriffen seien; insbesondere stellte ich in Abrede, dass das wellenförmige Zwischengewebe der erkrankten Hinterstränge ein neugebildetes (interstitiell-entzündliches) sei, erklärte es vielmehr für die zusammengefallenen Nervenscheiden mit ihren ovalen Kernen. Diese Ansicht war keineswegs die allgemeine; die meisten Schriftsteller betrachteten den Process als eine interstitielle Entzündung mit Wucherung des Bindegewebes der Neuroglia (N. Friedreich, Fromman u. A.). Allmälig



lenkte man zu meinen Anschauungen über, besonders seit Charcot, der im Uebrigen von meinem Standpunkte vielfach abwich, den Process für einen parenchymatösen, in den Nervenfasern selbst verlaufenden erklärte. Trotzdem findet sich noch in mehreren deutschen Hand- und Lehrbüchern, welche freilich nicht immer über eine genauere Kenntniss der Tabesliteratur und ein tieferes Verständniss des Gegenstandes gebieten, die Degeneration der Tabes als chronische Myelitis der Hinterstränge bezeichnet.

Später versuchte Adamkiewicz den Ursprung des anatomischen Processes auf die Gefässe zurückzuführen, jedoch ohne Anklang zu finden.

Die moderne Anschauung von der Tabes als Systemerkrankung muss immerhin auf der Annahme eines parenchymatös in den Nervenelementen selbst verlaufenden Processes basiren; ich kann also sagen, dass meine damalige Ansicht über die pathologisch-anatomische Natur des tabischen Processes gegenwärtig allgemein acceptirt ist.

Nicht ganz so bezüglich des Ausgangspunktes und der Verbreitung der Krankheit. Ich habe den Process als eine eigenthümliche Degeneration angesprochen, welche sich auf den Bezirk der sensiblen Elemente des Rückenmarkes erstreckt und sich progressiv nach der Function der betreffenden Fasern verbreitet, d. h. nach dem Verlauf der sensiblen Partien des Rückenmarkes fortschreitet. Hierbei habe ich auf die gleichzeitige Degeneration der hinteren Wurzeln ein entscheidendes Gewicht gelegt. Der Haupttheil meiner pathologisch-physiologischen Auseinandersetzung über die Theorie der Tabes beruht darauf, dass es sich um eine Erkrankung der sensiblen Elemente handelt, und eine der Hauptstützen liegt in der Thatsache, dass die Wurzeln regelmässig an dem Processe der hinteren Stränge mitbetheiligt sind, und dass es sich im Wesentlichen um eine fortschreitende Erkrankung der sensiblen Leitungsbahnen im Rückenmark handelt. —

Zunächst hatte meine Monographie einen grösseren Erfolg, als ich mir versprechen konnte, und ich war darüber insofern überrascht, weil ich glaubte, dass Jeder, welcher sich mit der Krankheit genau beschäftigte, zu denselben Schlüssen kommen musste, die ich gezogen hatte. Vielleicht war es gerade der mir gespendete Beifall gewesen, welcher zu der Ansicht führte, dass sich manches in der Arbeit finden liess, was man bestreiten konnte. Kurz, es kam nun nicht nur zu mehrfachen Einwürfen und Einwendungen gegen die von mir entwickelte Theorie, sondern jeder Autor, der etwas brachte, was nicht ganz mit mir übereinstimmte, prätendirte sofort, mich gänzlich widerlegt zu haben.

Aber wo giebt es in der Pathologie oder Physiologie eine theoretische Anschauung, die man nicht bestreiten könnte.



Ich will die Gegenschrift von Späth, die sich immerhin auf eine factische Beobachtung bezog, nur streifen. Der heftige Angriff von E. Cyon musste mich lebhaft erregen, ich bin aber jetzt diesem Angriff deshalb dankbar, weil er mir einen nicht unwichtigen Theil der Consequenzen meiner Arbeit gesichert hat, welche sich aus meinen Anschauungen ergaben, welche ich aber nicht zu ziehen wagte, da sie über die bis dahin gewonnenen Thatsachen hinausgingen. E. Cyon warf mir vor, ich hätte die Tabes von der Peripherie aus entstehen lassen, und ich musste mich dadurch vertheidigen, dass ich erklärte, eine solche Behauptung niemals aufgestellt zu haben.

Cyon[1]) sagt S. 355: „Ich (i. e. Cyon) und viele andere Leser und Kritiker der Leyden'schen Schrift haben die Leyden'sche Theorie so verstanden, dass die Atrophie von den peripherischen Nerven ausgeht, sich dann auf die Wurzeln nach oben verbreitet und im Rückenmark die Fasern in der ihrer Function entsprechenden Richtung ergreift." —

Auch noch von mancher anderen Seite kamen Angriffe und wurden die von mir aufgestellten Thatsachen und Deutungen bestritten. Die merkwürdigsten Theorien wurden aufgestellt, um meine einfachen — wie es schien, zu einfachen — Deutungen zu widerlegen. Man stellte z. B. die Theorie auf, dass das Seh-Centrum mit den Coordinations-Centren anatomisch in naher Beziehung stehen müsse, um den Einfluss des Sehens auf die Coordination der Bewegungen zu begreifen. Meine Erklärung, dass durch das Sehen ein Theil der bestehenden Ataxie corrigirt werde, erschien viel zu einfach (sie ist heute wohl allgemein acceptirt). Fast noch merkwürdiger war es, dass man, um mich zu widerlegen, die Ansicht aufstellte, in den Hintersträngen befänden sich centrifugale Fasern, welche die Coordinations-Bewegungen beherrschten (centrifugale coordinatorische Fasern). Obgleich diese absurde Theorie mit allen schon damals bekannten Thatsachen in Widerspruch stand (denn es war schon erwiesen, dass die Hinterstränge nur centripetale Fasern enthielten), ging sie doch in alle Handbücher über und man hatte die Naivität zu behaupten, dass hiermit meine Theorie vollständig widerlegt worden sei!

Zu dieser conträren Strömung hatte der Umstand beigetragen, dass fast gleichzeichzeitig mit meiner, zwei andere grössere Arbeiten über denselben Gegenstand erschienen, die naturgemäss auf diesem Felde, welches damals das allgemeine medicinische Interesse fesselte, grosse Beachtung fanden.

Die eine dieser Arbeiten war die Monographie von Eisenmann über die Bewegungs-Ataxie, welche Arbeit ganz in den Wegen Duchenne's

1) E. Cyon, Zur Lehre von der Tabes dorsalis. Virchow's Archiv. Bd. 41. S. 353—354. 1867.



verlief und kaum Originelles zu bieten schien. Diese Arbeit griff nicht in klarer Weise in die damals schwebenden Fragen ein, und wurde daher nicht recht beachtet. Die spätere Zeit hat gelehrt, dass sie ein sorgfältig gesammeltes Material enthielt, welches nur einer methodisch-klinischen Bearbeitung entbehrt hatte.

Die zweite Arbeit war diejenige Friedreich's[1]): Ueber die degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge (Virchow's Arch. 1863), welche erschien, während meine Monographie sich im Druck befand. Ich konnte sie daher nur kurz berühren und nicht verwerthen. Denn in Wahrheit stand sie zu meinen Resultaten in ziemlich schroffem Widerspruch.

Ich glaube, man muss heute sagen, dass Friedreich Fälle vor sich hatte, welche sowohl anatomisch wie klinisch unter sich verschieden waren, und dass daher eine bestimmte Analyse sowohl nach der pathologisch-anatomischen wie nach der klinischen Seite hin von ihm nicht erreicht wurde. Natürlich ist vieles Pathologisch-Anatomische und Klinische richtig, aber ein abgerundetes Bild gab er nicht, und dasjenige, was er gegen mich vorbrachte, hat nicht standgehalten. Aus der Arbeit ging schliesslich die hereditäre Ataxie als Friedreich'sche Krankheit hervor, deren anatomischer Theil auch heute noch nicht genügend abgeschlossen ist. Aus diesen Verhältnissen sind manche Oppositionen gegen mich hervorgegangen; sie erzeugten ein gewisses Misswollen gegen mich und meine Arbeit, welches sich in den von verschiedenen Seiten erhobenen Einwänden und Widersprüchen zu erkennen gab, denen gewissenhafte und gründliche Untersuchungen nicht zur Basis dienten.

Ich habe mich gegen alle Einwände und polemischen Schriften nicht nur durch Räsonnements, sondern durch vielfache neue sorgfältige Untersuchungen verschanzt und konnte mit allem Recht in meiner Klinik der Rückenmarkskrankheiten, ebenso wie in den späteren Artikeln über Tabes in der Eulenburg'schen Real-Encyclopädie auf den Ergebnissen meiner ersten und meiner späteren Untersuchungen fussen, da diese die ersten durchweg bestätigt hatten.

In Frankreich hatte Vulpian am meisten solche Ansichten über die Tabes vertreten, welche den meinigen sehr nahe standen. Er hatte überdies in seinen Vorlesungen über die Rückenmarkskrankheiten zwei Gruppen von pathologischen Processen unterschieden, indem er die strangförmigen (fasciculären) Erkrankungen den herdförmigen gegenüberstellte.

---

1) N. Friedreich, Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchow's Archiv. Bd. XXV. u. XXVI. Friedreich bezeichnet den anatomischen Process „als einen chronisch-entzündlichen, zu secundärer Atrophie der Nervenelemente führend, mit einer chronischen Leptomeningitis combinirt, welche als das eigentlich Ursprüngliche und Primitive zu bezeichnen sein dürfte."



Die fasciculären nannte er systematische Degeneration: aus dieser Bezeichnung, welche zunächst nichts weiter bedeutete, als strangförmige Erkrankung, entwickelte Charcot die klinische Lehre von den Systemerkrankungen des Rückenmarkes, eine Lehre, welche die Processe schematisch in sehr übersichtlicher Weise ordnete, welche aber doch mehrfach in willkürlicher Weise die Thatsachen übereilte. Trotzdem fand sie allgemeinen Anklang, und ein grosser Theil der deutschen Neurologen acceptirte sie ohne Weiteres.

Zu diesem Erfolge hatte die bekannte Arbeit von Flechsig: Die Leitungsbahnen im Gehirn und Rückenmark des Menschen etc. 1876, wesentlich beigetragen. Dieselbe hatte mit Recht Beifall gefunden, indem sie eine Reihe wichtiger Thatsachen enthüllte und neue Gesichtspunkte eröffnete. Charcot ergriff sie mit Eifer, um die klinische Lehre von den System-Erkrankungen in der ihm eigenen geistvollen Weise auszubauen. Diese Auffassung lag zum Theil schon seiner Bearbeitung der Lateralsclerose zu Grunde, mit welcher der Autor einen so ausserordentlichen Erfolg errungen hatte. Der Grundgedanke bestand darin, dass die einzelnen Stränge des Rückenmarks — wie sie anatomisch durch Flechsig scharf abgegrenzt waren, auch je eine besondere eigenthümliche Function besitzen und dass diese Function durch die Degeneration des betreffenden Stranges fortfalle. Der Fortfall dieses Systems erzeugte ein Krankheitssymptom, welches sozusagen der normalen gesunden Function des qu. Stranges entgegengesetzt ist, dieses ist das charakteristische (typische) Symptom für die Erkrankung des speciellen Stranges. Erkannt wurde dieses Symptom einfach durch Beobachtung — durch Intuition. Eine Erklärung, eine physiologische oder experimentelle Begründung wurde weder gesucht noch beansprucht. „Begnügen wir uns mit der Thatsache“, hiess es, „warum nach einer Erklärung suchen, die wir doch nicht geben können.“ Diese eigenartig klinische Forschungsmethode konnte zu sehr schönen überraschenden, sie konnte aber auch zu sehr willkürlichen und zufälligen Resultaten führen. Nur für die amyotrophischen Lähmungen hat Charcot eine Erklärung gegeben, indem er die grossen multipolaren Ganglienzellen für die trophischen Centren der motorischen Apparate erklärte und sich dabei auf die klassischen Untersuchungen Waller's stützte. Für die Lateralsclerose und deren Beziehungen zur spastischen Lähmung hat er einen physiologisch-experimentellen Beweis nicht angetreten, ebensowenig hat er sich jemals eingehend mit der Theorie der Ataxie bei Tabes beschäftigt. Für ihn war die Frage dahin zu stellen, von welcher Rückenmarkspartie wird die Coordination der Bewegungen beherrscht, derartig, dass deren Degeneration die Ataxie zur Folge hat. Auf diese Fragestellung antwortete die Arbeit von Pierret. Charcot basirte auf ihr



seine Anschauungen über die Tabes, indem er in den von Pierret bezeichneten Bezirken den ersten Anfang der Tabes und den eigentlichen Beginn der Coordinationsstörung suchte. Die Autorität Charcot's war so gross, der Glanz seiner Darstellung so fascinirend, dass die Resultate Pierret's kaum einer Kritik unterzogen wurden und dass eine grosse Anzahl deutscher Neurologen sie ohne Weiteres annahm, obgleich ihre eigenen Ergebnisse doch nur sehr theilweise damit übereinstimmten.

In diesem Sinne hatte die Pierret'sche Arbeit einen grossen Erfolg zu verzeichnen, dagegen wird ihr mit Unrecht das Verdienst zugeschrieben, die Beziehung der hinteren Wurzeln zum tabischen Process ins richtige Licht gestellt zu haben. Das Gegentheil ist der Fall. Pierret hob nur hervor, dass seine bekannte Degenerationszone von den hinteren Wurzelfasern durchsetzt würde und daraus die sensiblen Symptome in Anfang der Tabes zu erklären seien. Für das Cardinalsymptom der Tabes, die Ataxie, ist hieraus gar keine Folgerung entnommen: als Sitz der Coordination wurden die bekannten halbmondförmigen Bezirke angesehen, aber man fragte nicht, wie die Ataxie zu Stande komme, sie war einfach eine Folge der Zerstörung dieser Partien.

Die pathologische Physiologie und die wissenschaftliche Erklärung wurde also bei Seite geschoben und der Gedanke, dass jeder Bezirk des Rückenmarksquerschnitts ein anderes charakteristisches System repräsentirte, dogmatisch durchgeführt. Die Bezirke sollten selbstständig erkranken — systematisch nach der ganzen Länge des Rückenmarkes. Ich habe die Entwickelung der Lehre von den Systemerkrankungen des Rückenmarks vor einiger Zeit kritisch beleuchtet und habe keinen besonderen Grund hierauf in diesem Augenblicke wieder einzugehen. Nur dies Wenige musste ich bemerken, um zu zeigen, in welcher Weise die Tabes in das Schema der Systemerkrankungen einverleibt wurde.

Meine Auffassung war eine ganz andere. Ich hatte den Begriff der Systemerkrankungen nur in dem Sinne Vulpian's acceptirt, ziemlich identisch mit strangförmigen Erkrankungen, welche sich analog der Türk'schen Degeneration der Function anschlossen und nach der Richtung derselben fortschritten. Diese Eigenschaft fällt für die Theorie der Systemerkrankungen nicht ins Gewicht, für diese tritt die Degeneration im Bereich eines bestimmten embryonalen Systems auf, concentrirt sich in demselben, ohne an bestimmte Richtungen gebunden zu sein und geht schliesslich auf ein anderes System über. Ich brauche an dieser Stelle kaum daran zu erinnern, dass die Theorie der Systemerkrankungen in den letzten 20 Jahren die Pathologie der Rückenmarkskrankheiten beherrscht hat und dass auch die Tabes dazu gerechnet wurde. Man sah sich indessen genöthigt, diese so typische einheitliche Krankheit, um

deren pathologische Anatomie einigermassen mit dem embryonalen Fasersystem in Einklang zu bringen, als combinirte Systemerkrankung aufzufassen.

Ich habe zu verschiedenen Malen gegen diese Auffassungen opponirt und mich auf meine früheren Anschauungen gestützt, welche meines Erachtens nicht nur durch meine eigenen Untersuchungen bestätigt wurden, sondern auch in den neuen Forschungsergebnissen Anderer auf diesem Gebiete Bestätigung fanden. Namentlich fand die Anschauung der sensorischen Ataxie mehr und mehr Unterstützung und Geltung. Die Entdeckung der peripheren Neuritis bei Tabes, die Ataxie bei acuter peripherer Neuritis u. s. w. erschienen als neue Stütze der Ergebnisse meiner früheren Arbeiten.

In neuester Zeit nun hat sich ein noch wichtigerer Umschwung der Ansichten auf diesem Gebiete vollzogen. Die Ergebnisse neuerer Forschungen, besonders derjenigen, welche den anatomischen Aufbau der Hinterstränge betreffen, führen wieder auf die Wege und Anschauungen zurück, welche ich vor 30 Jahren aufgestellt und bisher vertreten habe. Diese Wendung ist von höchstem Interesse und ich selbst habe allen Grund, dieselbe als einen Fortschritt zu begrüssen, welcher endlich zu richtigen Anschauungen über eine der interessantesten und wichtigsten Krankheiten führen wird. In der deutschen Literatur sind diese Dinge wenig beachtet, in ihrer Bedeutung kaum gewürdigt. Die Referate der Centralblätter über die betreffenden Arbeiten sind sehr kurz. Sie führen, wie es ja im Allgemeinen heute Sitte ist, das neu Beigebrachte kurz und ohne Zusammenhang auf und gehen über alles Frühere, was zur Discussion steht und der Lösung harrt, als unwesentlich hinweg.

Der erste Autor, welcher dem bezeichneten Umschwung Ausdruck gegeben, ist Herr Dr. Emil Redlich in Wien in einer bemerkenswerthen Arbeit: Die hinteren Wurzeln des Rückenmarks und die pathologische Anatomie der Tabes dorsalis (Aus dem Laboratorium der Prof. Obersteiner in Wien. 1892. Separatabdruck aus den Jahrbüchern für Psychiatrie. XI. Bd. Heft 1).

Diese Arbeit schliesst in ihrem anatomisch-histologischen Theil an eine Anzahl anderer früherer Arbeiten über den Aufbau der Hinterstränge und der hinteren Wurzeln an, indem sie dieselbe bestätigt, sie ist aber zugleich die erste Arbeit, welche diese Untersuchungen für die pathologische Anatomie der Tabes verwerthet. „Ich gehe darauf aus," sagt der Autor S. 12, „zu zeigen, wie sehr bis ins Einzelne die Affection der Hinterstränge und des Hinterhorns bei Tabes sich nach dem intramedullären Verlauf der hinteren Wurzeln richtet und dass nur daraus ein Verständniss des tabischen Rückenmarks zu gewinnen ist."

„Dass bei der Tabes die Affection der hinteren Wurzelfasern von



Wichtigkeit für das Verständniss des pathologischen Vorganges ist, dürfte zuerst Leyden 1863 ausgesprochen haben; er erklärt die Tabes als eine eigenthümliche Atrophie oder Degeneration der sensiblen Partien des Rückenmarkes." Weiter fährt Herr Redlich fort: „Die ersten genauen Angaben über die Affection der intramedullären Wurzelfasern und die Wichtigkeit dieses Factums für die Localisation der Tabes verdanken wir Charcot und Pierret."

Ich für meinen Theil kann der Arbeit von Pierret das genannte Verdienst durchaus nicht zusprechen. Denn seine Schlussfolgerung gipfelt darin, dass die von ihm bezeichnete Zone der Bandelettes externes der Anfangssitz der Tabes und somit auch der Ataxie sei. Die hinteren Wurzeln sind nur zufällig betheiligt, sofern sie diese Bandelettes durchsetzen; die im Beginn und im weiteren Verlauf der Tabes auftretenden Symptome im Bereiche der Sensibilität werden lediglich als Folge dieser zufälligen Verhältnisse aufgefasst: allein weder mit dem Wesen des tabischen Processes noch mit der Ataxie in Beziehung gebracht. Dass diese meine Auffassung der Ansichten Pierret's begründet ist, ergiebt sich auch aus der späteren Arbeit von Raymond[1]), welche ganz auf dem Standpunkte von Pierret steht und zu folgenden Schlusssätzen kommt: a) dass die Läsion der Tabes bestehen kann, unabhängig von jeder Alteration der Meningen, der hinteren Wurzeln und der peripheren Nerven, b) dass die Topographie der Tabes im Beginn eine sehr grosse Uebereinstimmung darbietet und c) dass die Tabes eine systematische Erkrankung im Sinne von Flechsig ist. — Ich darf es also für mich in Anspruch nehmen, die Bedeutung der hinteren Wurzeln zuerst erkannt und von deren Atrophie den tabischen Process abgeleitet zu haben. Die Auffassung, dass es sich bei der tabischen Affection der Hinterstränge um eine Degeneration der hinteren Wurzeln in ihren intramedullären Verlauf handelt, lag Pierret und Charcot vollkommen fern.

Redlich wendet sich nun weiter in der Consequenz seiner Untersuchung gegen die Ansicht, welche die Tabes als eine System-Erkrankung betrachtet und beruft sich auch auf Fälle von Tabes cervicalis, auf welche wir noch später eingehen müssen. „Die Tabes lässt sich also mit den gewöhnlichen System-Erkrankungen durchaus nicht ganz in Parallele stellen; das aber wollte Strümpell mit seiner Auffassung thun." „Mir scheint es eher verwirrend als aufklärend, die Tabes unter solchen Umständen als System-Erkrankung zu bezeichnen." „Diese Auffassung stimmt überein mit der von Leyden in seinen ersten Arbeiten vertretenen Anschauung, die er auch später im Gegensats zu Strümpell vertritt."

1) Dr. F. Raymond, Topographie des lésions spinales du Tabes au debut et sur la Valeur systematique de ces lésions. Revue de Méd. 1891. XI. p. 1. 20.



Diese Arbeit Redlich's, welche eine sehr bestimmte Stellung in der Frage der Tabes bekundet, ist zu wenig beachtet worden. Die Strömung der modernen Neurologie geht in der Richtung der Systemerkrankungen fort.

Inzwischen haben sich auch zwei hervorragende Neurologen Frankreichs in ganz ähnlichem Sinne wie Redlich ausgesprochen, nämlich Professor Pierre-Marie und Prof. M. Déjérine, Beide in Deutschland bekannt und durch ihre ausgezeichneten Arbeiten angesehen. Zwischen ihnen kam es zu Anfang dieses Jahres zu einem kurzen, ziemlich heftigen Streit in dieser Frage, welcher bei uns keine grosse sachliche Beachtung gefunden hat. Er ist aber für die hier in Rede stehende Frage von grossem Interesse.

In seinem Werke über Rückenmarkskrankheiten[1]), das jetzt auch in deutscher Uebersetzung erschienen ist, hat Pierre-Marie eine sehr umfangreiche und ausführliche Abhandlung über die Tabes dorsalis gegeben (von S. 163—380 = 217 Seiten), welche in 7 Vorlesungen die pathologische Anatomie, Sypmtomatologie und Diagnostik umfasst, von pathologischer Physiologie und Therapie dagegen nur gelegentliche Bemerkungen enthält. Auf Seite 763 u. f. bespricht der Autor die verschiedenen über die Natur der Krankheit aufgestellten Theorien, welche er noch als unbefriedigend bezeichnet.

---

1) Leçons sur les maladies de la Moëlle. Paris 1892.

Auch auf anderen Gebieten der Rückenmarkspathologie nähern sich die neueren Anschauungen der hervorragenden Neuropathologen Frankreichs den meinigen. Hierfür möge als Beweis ein bemerkenswerther Passus aus dem Werke Pierre-Marie's hier einen Platz finden. Er betrifft die Tabes spasmodique, welche in der 8. Vorlesung S. 87—107 abgehandelt wird. S. 88 heisst es:

„Einige geschichtliche Bemerkungen sind unerlässlich, um den Stand der Frage von der Tabes spasmodique vom Gesichtspunkte der reinen Nosologie zu verstehen. Im Jahre 1875 hatte Erb und einige Monate später Charcot, unabhängig von einander, eine Krankheitsform beschrieben, welche als besonders charakteristisches Merkmal eine deutliche spasmodische Lähmung der Extremitäten ohne Störung der Sensibilität darbot. Erb war der Meinung, dass es sich dabei um eine primäre Degeneration der Seitenstränge des Rückenmarkes handelte. Charcot sprach sich für dieselbe Ansicht aus, aber mit einigen Einschränkungen. Diese Lehre von der Natur der spastischen (spasmodischen) Spinallähmung oder der Tabes spasmodique hatte sofort Bürgerrecht in der Nervenpathologie erworben; aber — leider — traf es sich, dass bei den Autopsien Erwachsener, bei welchen die Diagnose auf Tabes spasmodique gestellt war, entweder eine Sclérose en plaques oder eine Myelitis transversa oder eine Herdmyelitis gefunden wurde, oder selbst eine amyotrophische Lateralsclerose. Kurz, in keinem Falle constatirte man die primäre Degeneration der Seitenstränge, welche man als die Basis der neuen Krankheitsform angesehen hatte.“ „Es folgte eine unbezwingliche Reaction. In den letzten Jahren ist man dazu gelangt — oder wenigstens es fehlt wenig daran — überhaupt nicht mehr die Diagnose auf Tabes spasmodique zu stellen. Sollen wir also diese Affection gänzlich aus den nosologischen Registern streichen? Wenn es sich nur um die angeblichen,



Zuerst wird derjenigen Theorie von Jendrassik Erwähnung gethan, welche den Sitz der wichtigsten Veränderungen im Gehirn sieht; eine solche Anschauung widerspreche jedoch den bisher herrschenden Anschauungen, die gelegentlich vorgefundenen Hirnläsionen haben wahrscheinlich gar keine directe Beziehung zur Tabes. — Adamkiewicz, M. Buzzard u. A. halten die Degeneration der Tabes für eine vasculäre Form, abhängig von einer primären Erkrankung der Blutgefässe, welche sich zu den hinteren Strängen begeben. Allein auf eine Affection welche doch im gewissen Sinne ausgesprochen systematisch localisirt ist, kann die vasculäre Theorie keine Anwendung finden.

Pierre-Marie wendet sich nun zu derjenigen Theorie, nach welcher die Tabes eine primitive systematische Sclerose der hinteren Rückenmarksstränge ist. „Man kann sagen, dass diese Ansicht im Verlauf der letzten 30 Jahre von der Mehrzahl der Neurologen acceptirt worden ist. Noch vor Kurzem ist Flechsig auf diesen Gegenstand zurückgekommen und hat, gestützt auf Thatsachen der Entwickelungsgeschichte, sich bemüht zu zeigen, duss die Punkte, von welchen die Tabes ausgeht, genau solchen Strängen entsprechen, welche durch die Erkrankung scharf abgegrenzt sind. Nach Flechsig wird der Beginn der Läsion der Tabes in denjenigen Partien der Hinterstränge stattfinden, welche als die mittlere Wurzelzone und die mittlere Zone bekannt sind; beide Zonen entstehen entwicklungsgeschichtlich zu gleicher Zeit. Alsdann werden sich die tabischen Veränderungen in der Zone Lissauer und den Goll'schen Strängen zeigen, darauf in der hinteren und unteren Wurzelzone und erst in letzter Linie in der vorderen Wurzelzone."

„Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft," fährt Pierre-Marie fort, „kann man nicht zugeben, dass es primitive Sclerosen giebt, welche diesen oder jenen Strang des Rückenmarks betreffen. Damit eine Nervenfaser degenerirt, muss sie von derjenigen Nervenzelle getrennt sein, welche ihr trophisches Centrum bildet, oder diese Zelle selbst degenerirt und schwindet. Es heisst, den blossen Leitern

beim Erwachsenen entwickelten Fälle handelte, so hätte ich grosse Lust, diese Frage in bejahendem Sinne zu beantworten, denn mit Ausnahme einiger Untersuchungen des Rückenmarkes an Personen mit allgemeiner Geistesparalyse sehen wir wohl kaum beim Erwachsenen eine primäre seitliche Degeneration der Pyramidenstränge. Wie Charcot selbst in seinen Vorlesungen 1880 mit Recht hervorhob, war bis dahin keine directe Bestätigung dieser primitiven Degeneration in Fällen von Tabes dors. spasm. gefunden worden. Gegenwärtig besteht noch das gleiche Desiderat."

„Dagegen im kindlichen Alter verhält sich die Sache anders. Bei Kindern beobachtet man Fälle von spasmodischer Rigidität aller 4 Extremitäten, hinreichend, um die Bewegungen zu behindern und ihnen einen eigenthümlicken Charakter aufzuprägen. Auf diese Fälle muss man die Bezeichnung der Tabes spasmodica anwenden. Es ist die von dem englischen Chirurgen Little in den Jahren 1846—1870 beschriebene Krankheit: Congenital spastic rigidity of limbs" — u. s. f.

der Markstränge viel zu viel Ehre erweisen, wenn man ihnen eine unabhängige Existenz zuerkennt, hinreichend, um von selbstständigen Processen ergriffen zu werden. Nein, alle systematischen Erkrankungen der Rückenmarksstränge sind nur secundäre Alterationen; bei allen Degenerationen eines Nervenstranges, sei er intramedullar oder peripherisch, muss man vor allen Dingen die kranke Zelle suchen."

„Dies auf die Tabes angewendet, muss man die Zellen suchen, von welchen die Fasern des Hinterstangs ihren Ursprung nehmen."

„Eine Thatsache von hervorragender Bedeutung ist (hierbei) die, dass die Fasern des Hinterstranges dem Rückenmark nur dadurch angehören, dass sie (sc. die hinteren Wurzeln) zu demselben aufsteigen."

„Das System des Hinterstranges bildet Anfangs keinen integrirenden Theil des Rückenmarks bei sehr jungen Embryonen, es nimmt seinen Ursprung aus dem seitlichen Nervenblatte und dringt erst später, durch Vermittelung der hinteren Wurzeln in das Rückenmark ein."

„Woher aber nehmen die hinteren Wurzeln ihren Ursprung? Aus den spinalen Ganglien. Wahrscheinlich giebt es aber auch noch periphere Ganglienzellen. Vermuhtlich sind die peripheren Nervenkörperchen, welchen man in verschiedenen Organen begegnet, wo nicht alle, doch theilweise, bedingt durch die centrifugale Entwickelung mancher Organe, in welchen jene fixirt waren."

Was die hinteren Wurzeln betrifft, so sagt Pierre-Marie S. 361: „Die Atrophie der hinteren Wurzeln bei der Tabes ist ein derartig in die Augen springendes Factum, dass die Feststellung desselben in die ersten Perioden des Studiums über diese Krankheit zurückdatirt. Leyden ist einer der Autoren, welcher am meisten das Vorhandensein dieser Wurzelläsionen betont hat, er ist auch einer der wenigen Autoren, welcher versucht hat, diese Thatsache zu verwerthen, um die Genese der Rückenmarksalteration bei Tabes zu erklären."

Nicht lange Zeit darauf publicirte Herr Déjérine in der Semaine méd. 14. Decbr. 1892 einen klinischen Vortrag: Du rôle joué par les lésions des racines postérieures dans la sclérose médullaire des ataxiques, in welchem er die Pathogenie des tabischen Processes ausführlich darlegt. Zunächst wird die Topographie des Processes an 3 Rückenmarksfällen demonstrirt, welche verschiedene Formen und Stadien desselben darstellen: a) Tabes lumbodorsalis, b) Tabes cervicalis, c) Beginn der Tabes mit Atrophie des Opticus — Stillstand der Tabes spinalis in ihrer ersten Periode und Entwickelung. Dann heisst es weiter:

„Diese Frage, die Rolle, welche die hinteren Wurzeln für die Entwickelung der Alteration der Hinterstränge spielen, blieb mehrere Jahre bei Seite geschoben. Ausser Vulpian ist es nur Leyden, welcher



1889 seine alte Auffassung der Tabes wieder aufnahm (die Tabes betrachtet als eine Affection der sensiblen Elemente des Rückenmarks) und welcher, ohne näher darauf einzugehen, sagt, man müsse in der Pathologie dieser Läsionen die Atrophie der hinteren Wurzeln in Betracht ziehen." — „Die Theorie, wonach die Läsionen der Tabes nichts anderes sind, als die Verlängerung der Läsion der correspondirenden hinteren Wurzeln in die Hinterstränge hinein — wurde zum ersten Male von mir (i. e. Déjérine) in den Vorlesungen 1889/90 auseinandergesetzt. Indem ich mich auf die pathologische Anatomie, die Topographie der Läsion und das constante proportionale Verhältniss zwischen Degeneration der hinteren Wurzeln und der hinteren Stränge — ferner auf den Vergleich mit der Topographie der Läsion und den Fällen von Compression der Cauda aquina, sowie die Experimente von Tooth u. A., endlich die embryologischen Arbeiten von W. His stützte, kam ich zu dem Schluss, dass die Rückenmarksläsionen der Tabes nur die Folge von den Läsionen der hinteren Wurzeln sind." „Anders ausgedrückt: Nichts beweist, dass die tabische Rückenmarksläsion primär ist, die pathologische Anatomie tendirt mehr und mehr dazu, zu erweisen, dass sie secundär ist, die Folge einer primären Alteration, einer Neuritis der hinteren Wurzeln." — „Diese neue und zum Theil revolutionäre Auffassung der Tabes" wird Anfangs noch einer grösseren Opposition begegnen. Dagegen habe ich die Genugthuung zu sehen, dass meine Auffassung von Pierre-Marie und im Auslande von Redlich acceptirt ist. Dies ist um so bemerkenswerther, als beide Autoren keine Kenntniss von dem hatten, was ich über diesen Punkt geschrieben habe, und ihrerseits selbstständig dazu gekommen sind, meine ältere Ansicht zu bestätigen, dass die Tabes nichts anderes ist, als eine Fortsetzung des Processes der hinteren Wurzeln auf die Hinterstränge des Rückenmarkes."

Auf diesen, nur wenig versteckten Vorwurf hat Prof. Pierre-Marie im Progrès médical vom 21. October 1892 No. 52 eine ziemlich scharfe Erwiderung folgen lassen. „Man kann sich vorstellen, wie erstaunt ich war, als ich den Artikel fand, in welchen Déjérine erklärt: „„Die Theorie, nach welcher die Läsionen der Tabes nichts anderes sind, als die Fortsetzung der Läsion der corrspondirenden hinteren Wurzeln, wurde zum ersten Male von mir (i. e. Déjérine) 1889/90 auseinandergesetzt."" „Das heisst doch etwas cavalièrement den Antheil behandeln, welcher Leyden unbestritten in einer der wichtigsten Fragen der Pathologie zukommt." „Jch hatte keinen Grund, die frühere ausgesprochene Meinung Déjérine's zu bestätigen, einfach deshalb, weil Déjérine die qu. Theorie keineswegs zuerst ausgesprochen hat. Es genügt dasjenige zu reproduciren, was Leyden in seinem Artikel über Tabes (Real-Encyclopädie 1883) gesagt hat, indem er sich seit 1863 mit den Beziehungen zwischen den hinteren Wurzeln und hinteren Strängen beschäftigte."



Hierauf hat Déjérine noch einmal geantwortet (Le Progrès médical vom 1. Jan. 1893), worin er darzulegen sucht, dass ich (Leyden) nirgends von dem Parallelismus zwischen der Läsion der hinteren Wurzeln und hinteren Strängen gesprochen, und nirgends gesagt habe, dass die Läsionen der hinteren Wurzeln die primären, initialen sind. Allerdings bemerkt Déjérine, dass ihm meine Monographie von 1863 nicht zu Gebote gestanden. Dort sind aber gerade jene beiden Punkte bestimmt ausgedrückt, bestimmter als in den Artikeln der Real-Encyklopädie.

Hiermit war die Discussion zwischen Herrn Pierre-Marie und Herrn Déjérine geschlossen.

Indem ich auf diese neue Phase in der Pathologie der Tabes ausführlich eingegangen bin, ist es nicht meine Absicht, meine Priorität geltend zu machen. Ich zweifle nicht, dass Déjérine durchaus selbstständig durch genaue Kenntniss des tabischen Processes und durch gründliche Vertiefung in den so interessanten Gegenstand zu den gleichen Anschauungen gekommen ist, ja dass er dazu kommen musste. Mir ist es vielmehr auffällig geblieben, dass so viele Autoren, welche sich auch mit dem Gegenstande gründlich beschäftigt zu haben schienen, zu so differenten Ansichten kommen konnten und dass sich meine einfachen und klaren Deductionen so schwer Eingang verschafften. Freilich fehlten mir zu einem vollständigen Beweise damals noch eine Reihe von Thatsachen, auf welche sich Déjérine jetzt stützen kann, und welche nunmehr die entscheidenden thatsächlichen Beweise für die Richtigkeit dieser Anschauungen gegeben habe. Dennoch konnte ich durch sorgfältiges Studium der schon bis dahin gesicherten physiologischen Experimente zu den Folgerungen über die Function der hinteren Rückenmarksstränge kommen, welche sich heute bestätigt haben. Andere Beweise, wie sie aus der Topographie des tabischen Processes, wenn er im Halstheil beginnt (Tabes cervicalis) entnommen werden können, habe ich später beigebracht (s. meine Klinik der Rückenmarkskrankheiten, Thl. II. 1876). Ich darf also wohl sagen, dass ich schon 1863 durch gründliche Studien die richtigen Schlüsse über die Pathologie der Tabes gezogen und diejenige Ansicht entwickelt habe, welche heute durch neugewonnene Thatsachen vervollständigt und gesichert ist.

Dass ich aber dieselbe Theorie, welche Déjérine vorträgt und welche er heute noch als „neu und ein wenig revolutionär bezeichnet", schon 1863 entwickelt habe, wird sich zur Evidenz ergeben, wenn ich einige Stellen aus meiner Monographie hier folgen lasse.

l. c. S. 135: „Die hinteren Wurzeln zeigen, höchstwahrscheinlich constant, eine ähnliche Veränderung, wie die hinteren Stränge. —



Jedenfalls ist das Bestehen einer Degeneration der hinteren Stränge ohne alle Betheiligung der hinteren Wurzeln nicht als erwiesen anzusehen. — Die Degeneration der hinteren Wurzeln hält mit den Hintersträngen im Allgemeinen gleichen Schritt." —

In meinen folgenden Publicationen habe ich keinen Grund gehabt, gerade diesen Punkt mit gleicher Schärfe hervorzuheben. Ich hatte mehr Veranlassung für meine bezüglich der Ataxie aufgestellten Theorien zu kämpfen. Ganz scharf aber habe ich wieder die anatomischen Verhältnisse im Jahre 1888 ausgedrückt, bei Gelegenheit der Discussion über einen Vortrag des Herrn Prof. Dr. Martius im Verein für innere Medicin, betreffend einen Fall von Tabes cervicalis.[1]) Prof. Martius bezog sich hierbei auf eine analoge Beobachtung der Tabes cervicalis, welche ich in meiner Klinik der Rückenmarkskrankheiten, Theil II., mitgetheilt und kurz gewürdigt hatte. Prof. Martius schloss sich meiner Anschauungsweise an. Ich selbst sagte in der Discussion: „Die eigenthümliche Vertheilung (der medullären Degeneration bei der Tabes cervicalis) lässt sich, wie ich damals (1876) ohne Weiteres als richtig vorausgesetzt habe, mit Leichtigkeit befriedigend erklären, wenn man als Ausgangspunkt die degenerative Erkrankung der hinteren Rückenmarkswurzeln ansieht und annimmt, dass sich nach der Richtung ihres Verlaufes die Degeneration centripetal nach oben verbreitet. Seit 1863 habe ich die Ansicht vertreten, dass es sich bei der Tabes um einen chronischen atrophischen Degenerationsprocess handelt, welcher von den sensibeln Wurzeln ausgehend, sich dem Verlauf derselben in centripetaler Richtung fortschreitend anschliesst."

1) Siehe die Verhandlungen des Vereins für innere Medicin. Jahrgang VII. 1887/88. S. 292—296 und S. 308—310.

(Fortsetzung folgt.)



II.

Ueber die temperaturerniedrigende Wirkung krampferregender Gifte.

Von

Prof. **Erich Harnack**,
Director des pharmakologischen Instituts zu Halle,

und

Dr. **Wilh. Hochheim.**

Wenige Sätze der Pharmakologie scheinen so zweifellos richtig und allgemein anerkannt zu sein, wie der, dass krampferregende Gifte auf die Temperatur warmblütiger Thiere erhöhend einwirken, eine Anschauung, die um so annehmbarer erscheinen muss, als ja lähmende Gifte temperaturerniedrigend wirken, andererseits krampfhafte Muskelcontractionen eine Erhöhung der Wärmeproduction im Körper zur Folge haben und ausserdem durch den gleichzeitig eintretenden Gefässkrampf die Wärmeabgabe von der Körperoberfläche verringert werden kann. Sieht man sich aber die Thatsachen etwas näher an, aus denen man eine temperatursteigernde Wirkung der Krampfgifte abgeleitet hat, so erscheint die Grundlage für jene Annahme doch als eine wenig gesicherte.

Erstens ist die Zahl der betreffenden Experimentalbeobachtungen keineswegs eine beträchtliche. Bei Thieren, die in Krämpfen liegen, führt man ungern Thermometer ein. Es wird meist nur auf die Untersuchungen von Richet und Vulpian[1]) hingewiesen, zum Theil auch auf die experimentellen Arbeiten von C. Ph. Falck[2]) und Hoegyes[3]); controlirt und nachbeobachtet sind die Versuchsergebnisse dieser Forscher nicht in genügender Weise, wenn es auch in neuester Zeit an thermometrischen Beobachtungen bei Strychninvergiftung nicht gefehlt hat, zumal auch die Physiologen für Stoffwechselversuche etc. solche angestellt haben.

---

1) Richet und Vulpian, Comt. rend. 1880. Bd. 91. S. 444.

2) C. Ph. Falck, Virchow's Archiv. Bd. 49. S. 457.

3) Hoegyes, Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 14. S. 113.



Zweitens haben sich die Anschauungen von der temperatursteigernden Wirkung der Krampfgifte wohl lediglich auf Grund von Beobachtungen über die Strychninvergiftung festgesetzt; nach der Beeinflussung der Temperatur durch andere Krampfgifte, z. B. die Santoninpräparate, das Pikrotoxin etc., scheint man gar nicht mehr gefragt zu haben.

Auch in Hinsicht auf die Auswahl der Versuchsthiere ist man bisher einseitig zu Werke gegangen, indem man fast ausschliesslich an fleischfressenden Thieren und zwar so gut wie lediglich am Hunde derartige Versuche angestellt hat.

Drittens endlich ist man vielfach mit vorgefasster Meinung an die Versuche gegangen und hat in hohem Grade angreifbare Schlüsse aus dem Beobachtungsmaterial gezogen. Wenn man z. B. beobachtet, dass die durch dauernden Ruhezustand eines Versuchsthieres eintretende Abkühlung des Thieres durch die Beibringung eines die motorische Sphäre heftig erregenden Giftes aufgehalten wird, und man daraus eine temperatursteigernde Wirkung des Giftes folgert, so liegt das Unlogische eines solchen Schlusses auf der Hand. Uebrigens finden sich in der einschlägigen Literatur, namentlich der toxikologischen Casuistik, so manche positive Angaben, welche wohl dazu geeignet sind die allgemeine Giltigkeit des Satzes von der temperatursteigernden Wirkung der Krampfgifte in Frage zu stellen. Die Kliniker haben zum Theil richtiger beobachtet, als die Pharmakologen, namentlich in betreff eines exquisit krampferregenden Giftes, nämlich des Santonins, welches von älteren Aerzten als Mittel gegen gewisse fieberhafte Erkrankungen (Malaria) empfohlen und mit Erfolg angewendet wurde. Voigtel[1]) erwähnt z. B. eine Schrift vom Jahre 1800, aus der man auf die antifebrile Wirkung und Anwendung des Santonins, d. h. seiner Drogue, schliessen darf. Bouchardat[2]) berichtet, dass nach Maigron's Angaben das Santonin als ein wichtiges Fiebermittel erscheine: Wechselfieber soll mit einem Decoct der Semina Cinae immer geheilt worden sein. Auch Spencer Wells[3]) bezeichnete das Santonin als ein bei Wechselfieber sehr brauchbares Mittel. Franchini[4]), der im Jahre 1868 Mittheilungen über die antiperiodische Wirkung des Santonins veröffentlicht hatte, verordnete das Mittel bei einer Intermittens-Epidemie in Turin im Jahre 1869 mit gutem Erfolge. Entsprechende

1) Voigtel, Arzneimittellehre. 1817. Bd. II. 2. S. 477. (Mandruzzato, Della facoltà febrifuga e delle altre virtù medicinali del santonico. Venez. 1800.)

2) Bouchardat, vergl. Cannstadt's Jahresbericht. 1851. S. 100.

3) Spencer Wells, London. med. Gaz. Juni 1848. (Oesterlen, Heilmittellehre. 1856. 6. Aufl. S. 496.)

4) Franchini, Gaz. clin. di Palermo. 1868. No. 1. p. 22. (Jahresbericht für die ges. Medicin. 1870. II. S. 215.)



Beobachtungen sind bei Vergiftungen mit Santonin gemacht worden: Posner[1]), Grimm[2]), Noack[3]), Spengler[4]), Duclans[5]), Fliessburg[6]) geben übereinstimmend an, bei Santoninvergiftungen Kühle der Haut, Blässe des Gesichts und den Ausbruch kalten reichlichen Schweisses beobachtet zu haben. Diese Beobachtungen entstammen zum Theil einer Zeit, in welcher noch kein Thermometer angewendet wurde; auch ist es wohl begreiflich, dass man bei Patienten, bei denen Krämpfe drohen, vor der Einlegung des leicht zerbrechlichen Thermometers eine gewisse Scheu hat. Indess lässt sich doch aus den übereinstimmenden Angaben entnehmen, dass das Santonin die Temperatur der Patienten erniedrigt hat. Endlich hat die allerneueste Zeit einen sicheren positiven Beweis für diese Temperaturabnahme geliefert: es ist dies, soviel wir bei eifrigem Nachsuchen haben finden können, der einzige Fall von Santoninvergiftung, von welchem Temperaturmessungen bekannt gegeben sind[7]). Der Fall ist von Demme[8]) beobachtet worden, und zwar verlief die Vergiftung bei einem 3jährigen Knaben, nach einer auf 3 Tage vertheilten Gesammtdosis von 0,15 unter klonischen Krämpfen, Somnolenz und Sinken der Temperatur (auf 35,6°) in etwa $2^1/_2$ Stunden günstig, doch musste wiederholt künstliche Athmung eingeleitet werden. In einem anderen von Demme beobachteten Falle wurde ebenfalls Kälte des Gesichts und der Extremitäten constatirt, dann aber trat (nach kalten Begiessungen wegen des Sopors) Temperatursteigerung, Hämoglobinurie und scharlachähnliches Erythem ein. Das Santonin wirkt auch irritirend auf die Nieren, daher die diuretische Wirkung, ver-

---

1) Posner, Zeitschrift für Natur- und Heilkunde in Ungarn. 1850. 10. (Centralzeitung. XIX. 40.) — Eine letale Vergiftung wurde auch von Lavater (Mittheil. d. Schweizer Apoth.-Ver. 1852. S. 21) beobachtet.

2) Grimm, Schweizer Zeitschrift für Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe. 1852. S. 493. (Cannstadt's Jahresbericht. 1852. S. 118.)

3) Noack, Schmidt's Jahrbücher. Bd. 38. S. 19.

4) Spengler, Deutsche Klinik. 1850. S. 507. — Schmidt's Jahrb. Bd. 69. S. 169.

5) Duclans, Jahresbericht der Pharmacie. 1879. S. 272.

6) Fliessburg, Northwest. Lancet. 1888. Oct. 5. — Centralblatt für klin. Medicin. 1889. S. 407.

7) Auch in dem sehr interessanten, wohl einzig dastehenden Falle von chronischer Santoninvergiftung, den Rey (Therapeut. Monatshefte. 1889. S. 532) beschreibt, wurden augenscheinlich keine thermometrischen Messungen gemacht, obschon die Sachlage (Blässe des Gesichts, Collaps, Aphasie etc.) sehr dazu aufforderte. — Kobert (Lehrbuch der Intoxicationen. 1893. S. 634) irrt übrigens, wenn er von diesem Falle sagt: „4,0 wurden von dem Knaben im Laufe einiger Tage vertragen". Das hätte das Kind wohl schwerlich ausgehalten, sondern es hat in Folge mütterlicher Thorheit Monate hindurch Santonin erhalten. (Vergl. Rey, l. c.).

8) Demme, Klin. Mittheilungen aus dem Jenner'schen Kinderspital. XXVIII. 1891. S. 34.



mag Nephritis, ja unter Umständen, wie es scheint, selbst Icterus und Milzschwellung[1]) zu erzeugen, und man kann sich nicht wundern, dass dabei auch fieberhafte Zustände eintreten können. Das sind jedenfalls ganz indirect erzeugte Veränderungen der Temperatur. Wenn indess Mitscherlich[2]) berichtet, grössere Santonindosen vermehrten das Wärmegefühl bei reizbaren Individuen, woraus bei Schroff[3]) sogar eine „Vermehrung der Wärmeentwicklung" wird, so sind solche Angaben natürlich von sehr zweifelhaftem Werthe.

Die klinischen Beobachtungen in Betreff des Santonins haben sich durch Versuche an Thieren theilweise bereits bestätigen lassen, und zwar durch die Untersuchungen von Rose[4]) und von Binz[5]), wenn auch die bezüglichen Thatsachen bisher kaum irgend welche Beachtung gefunden zu haben scheinen. Rose fand in einer ganzen Reihe von Versuchen an Kaninchen die Temperatur fast immer vermindert; er fasst sogar die Santoninkrämpfe nicht so sehr als einen Ausdruck der „Excitation", wie vielmehr als „Folge" oder „Coeffect" der rapiden Temperatursenkung auf.

Was die Versuche von Binz (resp. Becker, Diss. Bonn, 1876) anlangt, so geht aus diesen hervor, dass die Temperatur von Warmblütern, die unter der Einwirkung von Santoninpräparaten stehen, herabgesetzt wird. Im Versuch 9 am Kaninchen wird einmal eine Temperatur von 36,9° angegeben; leider fehlt die Normalziffer. Im Versuch 6 sinkt die Temperatur eines Kaninchens auf 29,0°, um wieder bis 36,4° zu steigen. Ob indess der Verfasser die Abnahme der Temperatur auf das Santonin oder auf die Einwirkung des gleichzeitig angewendeten Chloralhydrates (resp. Aethers) bezieht, lässt sich nicht klar ersehen: fast möchte man letzteres vermuthen, da er auf die Beeinflussung der Temperatur durch Santonin keinen Werth legt und davon überhaupt gar nicht spricht. Es kann jetzt keinem Zweifel mehr unterliegen, dass jene Temperatur von 29° nur durch die Combination von Santonin und Chloralhydrat hat erreicht werden können.

Bei Versuchen über die Wirkungen des Amylenhydrats[6]) wurden dann im hiesigen pharmakologischen Institute auch mit santoninsaurem Natrium einige Beobachtungen angestellt, aus denen sich die temperaturerniedrigende Wirkung beim Kaninchen ergab.

Eine Dosis von 0,6 Natr. santon. erniedrigte die Temperatur bei

1) Vergl. Cramer, Deutsche med. Wochenschrift. 1889. No. 52.
2) Mitscherlich, Lehrbuch der Arzneimittel. 1843. Bd. II. S. 99.
3) Schroff, Lehrbuch der Pharmakologie. 3. Aufl. 1868. S. 366.
4) Rose, Virchow's Archiv. Bd. XVI. p. 233.
5) Binz, Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie. Bd. VI. S. 300.
6) Vergl. Harnack und Meyer, diese Zeitschrift Bd. XXIV. H. 3 u. 4. — H. Meyer, Das Amylenhydrat, eine pharmakol. Studie. Dissert. Halle 1893.



einem kleinen Kaninchen von 39,8° auf 37,2°; dagegen wurden durch die Combination von Santonin-Natrium mit dem ohnehin so enorm temperaturerniedrigend wirkenden Amylenhydrat folgende erstaunliche Resultate erzielt:

0,7 Natr. santon. + 1,0 Amylenhydrat erniedrigten bei einem kleinen Kaninchen die Temperatur binnen 7 Stunden von 39,9° bis unter 28,0°!

0,9 Natr. santon. + 2,0 Amylenhydrat bei einem mittelgrossen Kaninchen binnen 10 bis 11 Stunden von 39,5° bis unter 27,0°!

1,6 Natr. santon. + 8,0 Amylenhydrat bei einem mittelgrossen Hunde binnen 10 Stunden von 38,4° auf 35,0°.

In allen diesen Fällen trat der Tod der Thiere früher oder später ein.

Nach diesen Beobachtungen erschien es als angezeigt, die Wirkung der Santoninpräparate auf die Körperwärme genauer zu prüfen und mit der anderer Krampfgifte zu vergleichen. Es lag nahe, unter letzteren zunächst das Pikrotoxin und Strychnin zu wählen. Freilich wenn man sagt, dass das Santonin hauptsächlich auf Gehirncentren, das Pikrotoxin auf das verlängerte Mark, das Strychnin vorherrschend auf das Rückenmark einwirke, so ist dieser Satz sehr cum grano salis zu verstehen. Wir wissen jetzt, dass es wahrscheinlich keine Substanz giebt, welche ausschliesslich auf das centrale Nervensystem einwirkt, geschweige denn auf einzelne Abschnitte desselben.

Ueber das Pikrotoxin, ein ebenso interessantes wie starkes Gift, welches klonische wie tonische Krämpfe erzeugt, ist freilich in klinisch-toxikologischer Hinsicht nur wenig beobachtet worden. Zwar ist die Behauptung von v. Boeckh[1]), dass tödtliche Vergiftungen am Menschen nicht vorliegen (1880) unrichtig; denn z. B. Taylor[2]) beschreibt zwei solche (1863). Auch aus neuester Zeit sind einige bekannt geworden (z. B. Shaw 1891), aber über Veränderungen der Körperwärme ist daraus kaum etwas zu entnehmen. Nach Voigtel[3]) ist die Pikrotoxinwirkung von „allgemeinem Frost ohne Schauder" begleitet, die Hände sind schwarzblau, bald warm bald kalt. Bei zwei von Schroff[4]) am Menschen angestellten Experimenten soll nach 0,02 Pikrotoxin subjectives Wärmegefühl mit Kältegefühl gewechselt haben, bei objectiv wahrnehmbarer Verminderung der Wärme.

1) Vergl. Handbuch der Intoxicationen (in v. Ziemssen's Sammelwerk). 2. Aufl. 1880. S. 505.
2) Taylor, Die Gifte. Uebersetzt von Seydeler. 1863. Bd. III. S. 257.
3) Voigtel, l. c. II. S. 159.
4) Schroff, Lehrbuch der Pharmakologie. 3. Aufl. 1868. S. 525.



Eine temperaturerniedrigende Wirkung des Pikrotoxins hätte man auch aus Versuchen an Thieren ersehen können, wenn man nicht mit der vorgefassten Meinung an dieselben herangegangen wäre, dass Krampfgifte die Körpertemperatur steigern müssten. Dafür finden sich in der Literatur einige schlagende Beispiele: für Temperaturcurven, die einen „atypischen Verlauf" zeigten, suchte man gekünstelte Erklärungen, um die gemachten Beobachtungen mit den Voraussetzungen auf irgend eine Art in Einklang zu bringen. So sind z. B. von C. Ph. Falck[1]) und seinen Schülern mehrfach Pikrotoxinversuche mit Wärmemessungen veröffentlicht worden, die klar eine Abnahme der Temperatur erkennen lassen, während es im begleitenden Texte lediglich heisst, dass in diesem Falle die Temperaturcurve anders gestaltet sei, wie in den übrigen. Von drei Pikrotoxinversuchen am Hunde, welche Claus[2]) mitgetheilt hat, zeigt sich in zweien eine für den Hund sehr beträchtliche Temperaturabnahme. So fällt z. B. in dem einen Versuche nach Einführung des Giftes binnen $^1/_2$ Stunde die Temperatur von 38,6° auf 35,6°! Dann steigt unter heftigen Krämpfen die Temperatur allmälig zur Norm zurück (vorübergehend um einige Zehntel darüber, 39,0 und 39,2), und das Thier stirbt. Zu diesem Versuche bemerkt der Verfasser, dass die Temperaturcurve einen „aufsteigenden Charakter" habe!! Dass heisst doch einfach schwarz aus weiss machen, lediglich einer vorgefassten Meinung zuliebe.

Aehnlich im Vorurtheil befangen dem Pikrotoxin gegenüber ist Hoegyes[3]): obwohl das Gift die natürliche Abkühlung des Thieres beschleunigt, was er doch als ein sicheres Kriterium für die temperaturerniedrigende Wirkung ansieht, wird auch von ihm mit voller Unbefangenheit das Pikrotoxin als temperatursteigerndes Agens proklamirt.

Zwei der neuesten Zeit entstammende Arbeiten über Pikrotoxin, von Köppen[4]) und von Gottlieb[5]), nehmen auf die Veränderungen der Temperatur gar keine Rücksicht. Der erstere empfiehlt das Mittel bei Collapszuständen, da es die Lähmung des Athmungs- und Gefässnervencentrums bekämpft. Hier lag doch die Frage sehr nahe: wie wirkt das Mittel auf die ohnehin meist sehr niedrige Collapstemperatur? Die zweite Arbeit sucht die Wirkung des Pikrotoxins auf Herz und Rückenmark zu eruiren: von der Beeinflussung der Temperatur durch das Mittel ist nicht die Rede.

1) C. Ph. Falck, l. c.

2) Claus, Experiment. Studien über die Temperaturverhältnisse bei einigen Intoxicationen. Dissertation. Marburg 1872.

3) Hoegyes, l. c.

4) Köppen, Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 29. S. 327.

5) Gottlieb, ebendas. Bd. 30. S. 21.



Dagegen sind neuerdings die toxischen Wirkungen des Pikrotoxins und Pikrotoxinins[1]) bei Tauben von Siegl[2]) und Keck[3]) unter F. A. Falck's Leitung untersucht worden. Hier wurden in Folge der eintretenden heftigen Krämpfe Steigerung der Temperatur, namentlich aber erhebliche prä- und postmortale Steigerungen (um ca. 3°, d. h. Steigerungen bis zu 46° C. und darüber) beobachtet. In einer dritten Dissertation, von Brockmann[4]), wird bei Pikrotoxinversuchen an Kaninchen gelegentlich einmal eine Temperatur von 36,7 (S. 11) und von 37,6 (S. 14) angeführt, also entschieden subnormale Temperaturen. Leider ist in keinem dieser beiden Versuche die Normaltemperatur des Thieres vermerkt. — Kóssa (Ungarisches Archiv für Medicin, II. 24) betont neuerdings die temperaturerniedrigende Wirkung des Pikrotoxins mit Entschiedenheit.

Was endlich das Strychnin anlangt, so hat es in älteren Zeiten eine ähnliche therapeutische Verwendung, wie das Santonin gegen Malaria[5]) gefunden, was doch auch auf eine temperaturerniedrigende Wirkung schliessen lässt. Auch bei sonstigem therapeutischen Gebrauche des Strychnins hatte man Gelegenheit, subnormale Temperaturen zu beobachten. Bonnafont[6]) beschreibt in einem derartigen Falle neben anderen Erscheinungen kalte klebrige Haut des Patienten. Voigtel[7]) u. A. schildern unter den Wirkungen des Strychnins die in den ersten Stunden „durch keine Art der Erwärmung zu vertreibende Kälte“. Aehnliche Beobachtungen hat man bei Strychninvergiftungen am Menschen gemacht: so fand Tardieu[8]) in einem derartigen Falle das Gesicht des Patienten bläulich, mit kaltem Schweisse bedeckt, es erinnerte, sagt er, an Cholera. Unter den neueren Klinikern weist z. B. Eichhorst[9]) ganz richtig darauf hin, dass die landläufigen Anschauungen über die Einwirkung des Strychnins auf die Temperatur keine Erklärung für die Thatsache böten, dass in dem einen hochgradigen Falle die Temperatur

1) Pikrotoxinin ist ein ungefähr gleich stark giftiges Umwandlungsproduct des Pikrotoxins.

2) Siegl, Beitr. zur Kenntniss der Wirkung des Pikrotoxin. Diss. Kiel 1891.

3) Keck, Beitr. zur Wirkung des Pikrotoxinin. Dissertation. Kiel 1891.

4) Brockmann, Ueber Pikrotoxin und Pikrotoxinin. Dissert. Kiel 1893. — Eine vierte, gleichnamige Dissertation von Stühlen (Kiel 1892) enthält nur Froschversuche.

5) Vergl. Orfila, Toxikologie. Deutsch von Hermbstädt. 1818. III. 378 f. Richter, Arzneimittellehre. 1832. II. 669. Suppl. 339.

6) Bonnafont, vergl. Cannstadt's Jahresbericht. 1854. S. 122.

7) Voigtel, l. c. II. 2. S. 255. — Basedow, vergl. Dierbach's Entdeckungen in der mater. med. 1843. II. S. 519. — Richter, Arzneimittellehre. II. S. 665.

8) Tardieu, Die Vergiftungen. Deutsch von Theile und Ludwig. 1868. S. 574.

9) Eichhorst, Handbuch der spec. Pathologie und Therapie. IV. S. 489.

unverändert bleibe, in dem anderen geringeren sehr bedeutend steige. Es sei daher wahrscheinlich noch ein centraler Einfluss auf die wärmemoderirenden Centren anzunehmen. Indess sagt Eichhorst nicht, in welcher Richtung er sich diesen Einfluss geltend gemacht denkt. Ueber das Verhalten der Temperatur bei anderen Tetanusformen werden übrigens auch recht verschiedene Angaben gemacht: bei Tetanus rheumaticus und sogenanntem Kopftetanus[1]) scheint die Temperatur meist normal zu sein. Prä- und postmortale Temperatursteigerungen, die auf Gerinnungen u. dgl. beruhen, haben für uns kein Interesse.

Dass bei Tetanus thraumaticus sich die Temperatursteigerung viel ausnahmsloser, hochgradiger und constanter geltend macht als bei Strychnintetanus, wird von erfahrenen klinischen Beobachtern ziemlich übereinstimmend angegeben.

Aber auch bei Versuchen mit dem Strychnin an Thieren hat man nicht ausnahmslos Temperatursteigerung beobachtet, wenn dies auch bei Versuchen an Hunden meist der Fall war. Bei directer Einführung kleiner Dosen ($^1/_2$—1 mg) ins Blut sah man bei Hunden die Temperatur auf 41—42° steigen (Heidenhain u. A.). Dagegen hat C. Ph. Falck[2]) Temperaturerniedrigungen bei einzelnen Versuchsthieren beobachtet, obschon er auf dieses Ergebniss keinen Werth legt, ja sogar geneigt zu sein scheint, die unzweifelhaft richtige Beobachtung auf einen Unglücksfall beim Versuche (Herauspressen des Thermometers aus dem Rectum) zurückzuführen. Uebrigens ist solchen Versuchen, bei denen die Thiere zuvor stundenlang gefesselt verharren mussten, nur ein geringer Werth beizumessen. Auch F. A. Falck[3]) scheint wesentlich auf die Temperatursteigerung Werth zu legen. Von den drei Versuchen, die Hoegyes mittheilt, ergaben Versuch 1 und 3 eine deutliche Temperatursenkung als Folge der Strychninvergiftung. Auch der griechische Pharmakolog Aphentule[4]) hat bei Versuchen mit Strychnin Temperaturerniedrigungen beobachtet, allerdings bei Thieren, die in der Chloralnarkose lagen. Die Rectaltemperatur sank nach ihm unter Umständen von 39° bis auf 27°.

Reichert[5]), der in neuester Zeit zahlreiche thermometrische Messungen an strychninvergifteten Hunden angestellt hat, spricht auch

---

1) Vergl. Nerlich, Ein Beitrag zur Lehre vom Kopftetanus. Dissert. Halle 1892. S. 15.

2) C. Ph. Falck, l. c.

3) F. A. Falck, Die Wirkungen des Strychnins. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. Inn. Med. No. 25.

4) Aphentule, Pharmakologia. Athen 1883/84. Bd. III. p. 272. (NB. Ein neugriechisch geschriebenes, umfangreiches Werk, das für den Stand der pharmakologischen Wissenschaft in Griechenland ein günstiges Zeugniss ablegt.)

5) Reichert, Therapeutic Gazette. 1892. März—Juni.



nur von Temperaturerhöhung, obschon sich aus seinen Versuchen vielfach eine Temperaturabnahme, besonders im Beginn des Versuches, ersehen lässt. Für das Brucin[1]) giebt er an, dass es zuweilen temperaturerniedrigend wirke.

So wenig man allen diesen Beobachtungen bisher Beachtung geschenkt hat, so geht doch soviel aus denselben schon hervor, dass der Satz: „krampferregende Gifte wirken temperatursteigernd“, der seit Decennien sich von Lehrbuch zu Lehrbuch fortgeerbt hat, keine allgemeine Gültigkeit besitzt. Unsere eigenen Untersuchungen werden zeigen, dass man mit grösserer Berechtigung sagen darf: „krampferregende Gifte wirken temperaturerniedrigend“. Dieser Widerspruch erscheint in hohem Grade auffallend; er erklärt sich hauptsächlich dadurch, dass man zwischen der unmittelbaren Wirkung jener Substanzen und den Folgen, welche die Muskelkrämpfe für die Temperatur mit sich bringen, bisher gar nicht unterschieden hat.

Eigene Versuche.

Im Gegensatz zu der Anordnung bei fast sämmtlichen uns bekannt gewordenen einschlägigen Versuchen haben wir alle Beobachtungen am nicht fixirten Versuchsthiere angestellt, um jede durch gewaltsame dauernde Ruhestellung des Thieres eintretende Abkühlung, die zumal bei kleinen Warmblütern sehr bedeutend sein kann, zu vermeiden. Alle Thiere wurden so lange in voller Freiheit gelassen, als nicht eine vorübergehende Fixirung durch die Einführung des Thermometers unbedingt erforderlich war. Während dieser kurzen Zeit wurden die Thiere leicht mit der Hand festgehalten, was bei einiger Uebung auch ohne Assistenz sehr wohl gelingt, ausser bei Hunden, die sich daran noch nicht gewöhnt hatten, und bei Katzen, die zu dem Zwecke immer im Sacke festgehalten werden mussten.

Sämmtliche Temperaturbestimmungen wurden tief im Rectum mit Maximalthermometern ausgeführt; die letzteren waren bis hinab zu den für uns erforderlichen Graden (28° C. und darunter) auf besondere Bestellung geliefert und controlirt worden.

Die Application der Substanzen geschah fast immer subcutan in wässriger Lösung, bei den in Wasser unlöslichen in Form einer Gummiemulsion. Da indess in Folge letzterer Injection in zwei Fällen ein empfindliches Oedem der Bauchmuskeln einzutreten schien und einmal sich sogar (ob in Folge der Injection?) ein nachträgliches Fieber entwickelte,

1) Reichert, Medical news. 1893. April 8.

so haben wir einige Male das Gift auch per Schlundsonde resp. per os eingeführt.

Von unseren zahlreichen Versuchen theilen wir nur einige in ausführlicher Form, alle übrigen lediglich in tabellarischer Zusammenfassung mit.

I. Versuche mit Santoninpräparaten.

a) Versuche mit Santonin.

Versuch 8, 25. April. Kaninchen 825,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
5	20	38,6.	
5	35	38,0.	Subcutane Injection von 4,0 Santonin in einer Emulsion aus Wasser und Gummi.
6	10	37,6.	
6	35	37,5.	
7	—	36,8.	7 Uhr 15 Min. Das Thier lässt Harn, der sich mit Natronlauge rosa färbt.
7	20	37,3.	Kaubewegungen. Puls regelmässig, kräftig.
8	15	36,7.	
8	35	38,2.	
8	53	37,6.	
26. April.			
9	—	35,9.	Herz auffallend schwach, aber regelmässig.
10	20	35,1.	
11	—	35,3.	Empfindliches Oedem der Bauchmuskeln, das sich vom Processus ensiformis bis in die Gegend der Symphyse erstreckt.
11	30	35,3.	11 Uhr 50 Min. Kaubewegungen. 11 „ 55 „ Neue Kaubewegungen.
12	—	35,3.	
1	10	36,2.	
4	45	36,6.	
5	05	36,6.	5 Uhr 10 Min. Das Oedem der Bauchmuskeln reicht jetzt bis hart an die Symphyse. Berührungen desselben bereiten dem Thiere heftige Schmerzen.
6	12	35,2.	
7	36	34,9.	In der Nacht vom 26./27. Exitus.

Section: Bauchmusculatur ödematös durchtränkt; im Fleisch vereinzelte Hämorrhagien.

Die Bauchhöhle enthält wenig Flüssigkeit.

Die Blase ist prall gefüllt.

Die Nieren sind fettig degenerirt.

In den anderen Organen keine Abnormitäten.

Versuch 13, 5. Mai. Hund 4410,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
10	40	37,0.	
11	05	37,5.	11 Uhr 7 Min. Injection von ca. 2,0 Santonin unter die Haut des Rückens in Form einer Emulsion aus Wasser u. Gummi.



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
11	30	38,5.	
12	—	38,5.	Einzelne Zuckungen in der Musculatur des Schultergürtels; Würgebewegung.
			12 Uhr 2 Min. Erneutes Würgen.
12	30	38,7.	Das Thier zittert während des Messens dauernd. Puls beschleunigt.
			1 Uhr. Die hinteren Extremitäten des Thieres zittern stark.
1	30	39,5.	Puls beschleunigt, kräftig. Das Thier zittert; Unsicherheit in den Bewegungen.
3	15	37,9.	Das Thier zittert noch immer am ganzen Körper.
			3 Uhr 30 Min. Das Thier lässt dunkelgefärbten Urin.
			3 „ 45 „ Einige zuckende Bewegungen des Kopfes.
4	10	38,6.	4 „ 16 „ Bewegungsträgheit. Das Thier schläft viel.
5	10	38,7.	
6	34	38,2.	
	6. Mai.		
10	20	36,9.	Das Thier ist annähernd wieder normal.
1	—	37,0.	

b) Versuche mit santoninsaurem Natrium.

Versuch 19. Kaninchen 1816,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
9	45	37,5.	
10	45	37,5.	
4	10	37,6.	4 Uhr 15 Min. Injection von 1,4 Natrium santonin. subcutan.
4	25	37,7.	
4	35	37,2.	Herz ziemlich unregelmässig.
4	40	36,8.	4 Uhr 50 Min. Ohren des Thieres heiss (35,5°). Das Thier liegt matt da.
4	55	35,8.	Herz leidlich kräftig, aber sehr unregelmässig; jeder 2. oder 3. Schlag fehlt.
5	10	33,6.	
5	25	33,4.	
5	30	33,5.	Zuckungen im Genick.
5	50	34,1.	Puls unregelmässig, Ohren kalt, Frostschauer.
6	05	33,6.	Puls unregelmässig, schnellend.
6	45	34,9.	Puls ziemlich regelmässig, klein, nur selten noch aussetzend.
7	—	34,9.	Puls nicht mehr aussetzend; die einzelnen Pulsationen sind verschieden stark.
7	15	36,9.	Puls sehr rasch, kaum zu zählen, gleichmässig; Respiration langsam, tief.
7	40	37,0.	Das Thier ist wieder munter und lebhaft.

Versuch 20. Hund 4410,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
9	—	37,1.	
9	20	37,1.	9 Uhr 25 Min. Injection von 2,0 Natr. santonin. in wässriger Lösung subcutan.
10	20	37,4.	



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
10	55	37,6.	Zuckungen, Ructus, Würgbewegungen. Die Extremitäten werden beim Gehen sehr vorsichtig aufgesetzt; Zittern des Hinterkörpers.
			11 Uhr 8 Min. Zusammenzucken.
			11 „ 15 „ Erbrechen.
11	30	37,3.	Nach einigen prodromalen Zuckungen Krämpfe: Vorwärtsstossen der Vorderbeine, Zuckungen an den Schultern und am Rumpf, Trismus.
			11 Uhr 17 Min. Krämpfe.
			11 „ 41 „ starke Krämpfe: Rückwärtsgehen, schnappende Bewegungen mit der Schnauze, Kop ruckweise nach hinten gestossen.
11	45	38,1.	Fast dauernde Krämpfe; nur kurze Krampfpausen; Krämpfe auch in den Rumpfmuskeln.
			11 Uhr 50 Min. Furchtbarer Krampfanfall, während dessen sich das Thier auf die Seite wirft; clonische Krämpfe in den Extremitäten. Das Maul ist aufgerissen, mit Schaum bedeckt; Zähnefletschen; der Rumpf fühlt sich brettartig hart an, enorme Dyspnoe; Auspressen von Koth, krampfhaftes Schliessen des Maules. Athmung fast sistirt; Aethernarkose. In den Extremitäten plötzlich tonischer Krampf. Mit dem Wegfall der Narkose neue Krämpfe: sofortige Aetherisirung.
11	55	37,8	während der Narkose gemessen.
12	10	37,3	„ „ „ „
12	15	36,9.	Das Thier erwacht: Schwimmbewegungen.
12	20	37,3.	12 Uhr 21 Min. Versuche aufzustehen misslingen. Schwirren in der gesammten Musculatur, Zuckungen im Nacken.
12	30	36,9.	Salivation.
			12 Uhr 35 Min. Gehversuch mit Zwangsbewegungen im Gefolge.
			12 „ 45 „ Erbrechen.
			12 „ 55 „ Neue krampfhafte Zuckungen, mastikatorische Krämpfe.
1	05	37,2.	
1	33	37,3.	1—2 Uhr. Dauernd Krämpfe mit einigen Pausen; die Anfälle
1	50	37,4.	sind wechselnd hinsichtlich ihrer Intensität und Localisation; meist Schulter- und Kiefermuskel-Krämpfe.
3	15	38,1.	3 Uhr 10 Min. Einzelne Zuckungen, stärkere Krampfanfälle fehlen.
4	15	38,4.	

Versuch 22. Katze 940,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
3	35	37,1.	
3	55	37,5.	4 Uhr. Subcutane Injection von 1,0 Natr. santonin. in wässriger Lösung.
			4 Uhr 35 Min. Unruhe des Thieres.
4	45	38,1.	4 „ 47 „ Vorsichtiges Aufsetzen der Extremitäten beim Gehen.
			4 Uhr 50—53 Min. Wiederholtes, jedesmal stärkeres Zusammenzucken.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
			4 Uhr 54 Min. Krämpfe: das Thier wälzt sich auf dem Tische umher, der Kopf ist erhoben, Beine an den Leib gezogen, Krallen ausgestreckt; Trismus, Salivation.
4	57	38,6.	(Die Temperatur ist unmittelbar nach dem Anfall gemessen.)
5	05	37,3.	5 Uhr 6 Min. Erbrechen, Defäcation.
5	15	36,2.	5 „ 6—20 Min. Wiederholte Defäcation.
5	34	35,5.	Schüttelfrost, fortdauernde Salivation.
			5 Uhr 36 Min. Krämpfe.
5	39	34,3.	(Temperatur ist unmittelbar nach dem Anfall gemessen.)
			5 Uhr 41 Min. Nach mehrmaligem starken Klopfen auf den Tisch entstehen erst einzelne Zuckungen, darauf heftige Krämpfe zunächst clonischer Art, dann mächtige Streckung mit Opisthotonus, wie im Verlaufe einer Strychninvergiftung.
5	43	35,3.	(Temperaturmessung unmittelbar nach Ablauf der Krämpfe.)
			5 Uhr 46 Min. Vorwiegend clonische Krämpfe.
			5 „ 49 „ Krämpfe, Harnlassen, Defäcation. Die letzten beiden Krampfanfälle traten auf, wenn man das Thier aufnehmen wollte, oder wenn es selbst den Versuch machte aufzustehen. Tactile Reize veranlassen einige krampfhafte Zuckungen.
5	55	35,0.	5 Uhr 52 Min. Temperaturmessung: dabei Krämpfe, Aethernarkose, fortdauernde Salivation.
6	01	34,5.	5 Uhr 58 Min. Einführung des Thermometers, Krämpfe, Aethernarkose.
			6 Uhr 5 Min. Krämpfe nach einfacher Berührung des Thieres.
6	08	34,3.	6 Uhr 8 Min. bis 6 Uhr 23 Min. Krampfanfälle, die sofort mit
6	15	34,35.	Aether coupirt werden.
6	28	33,4	(gemessen während tiefer Narkose).
6	45	32,5.	6 Uhr 34 Min. bis 7 Uhr 10 Min. verschiedene Krampfanfälle,
7	02	31,3.	die immer durch Aether coupirt werden.
7	22	30,3.	7 Uhr 25 Min.
7	42	29,85.	7 „ 50 „ Krämpfe; Aetherisation.
7	55	30,3.	Exitus zwischen 8 und 9 Uhr Abends.

Section:

Lungen: blass, lufthaltig, auf dem Durchschnitt ödematös, mit ausgedehnten venösen Hyperämien.

Leber: vergrössert, nur ein kleiner Theil von der Farbe des normalen Lebergewebes; grösstentheils hellbraun aussehend mit graugelblichen Herden verschiedener Grösse.

Nieren: wenig injicirt.

Mesenterium: stark injicirt.

Darm: am Mesenterialansatz bluthaltig, Dünndarm stark contrahirt; Wand mit zähem festhaltendem Schleim bedeckt; Dickdarmschleimhaut zeigt vereinzelte Ecchymosen.

c) Versuche mit santonsaurem Natrium.

Versuch 28. Kaninchen 854,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
3	30	37,2.	3 Uhr 45 Min. Injection von 2,0 Natrium santonin. in wässriger Lösung (das Thier hatte am Vormittag bereits 1,5 Natrium sant. erhalten, ohne dass danach Krämpfe aufgetreten waren).



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
4	5	37,5.	Kaubewegungen.
4	30	37,6.	Das Thier wird unruhig.
			4 Uhr 38 Min. heftige Kaubewegungen; die Ohrgefässe sind erweitert und stark injicirt.
4	45	36,3.	4 Uhr 50 Min. erste krampfhafte Zuckung; Athmung stossweise.
5	—	33,4.	4 „ 54 „ Zusammenzucken, Kaubewegungen.
			4 „ 56 „ Krämpfe: das Thier streckt den Kopf stark, Kaubewegungen, Trismus, Zähneknirschen.
			5 Uhr 4 Min. Krämpfe.
5	5	34,2.	Temperatur während des Anfalls gemessen.
		34,1.	
		33,7.	
			5 Uhr 8 Min. Krämpfe auch in den hinteren Extremitäten.
5	8	34,0.	Während der Krämpfe gemessen.
		32,7.	Nach dem Anfall gemessen. Der Puls ist kräftig, nicht ganz gleichmässig.
5	13	32,4.	
5	15	32,5.	
5	20	30,7.	Krämpfe, Trismus, Rückwärtslaufen.
5	22	32,0.	5 Uhr 24 Min. Krämpfe, Aethernarkose; nach wenigen Zügen schläft das Thier.
5	25	30,2.	
5	28	32,3.	
5	30	30,5.	Krämpfe, das Thier bekommt sofort wieder Aether; die Krämpfe verlaufen gelinder.
5	36	31,4.	Trismus.
5	38	30,8.	Krämpfe — keine Aethernarkose; der Anfall ist nicht schwer, nur sehr lang dauernd (3 1/2 Min.).
5	44	31,6.	5 Uhr 43 Min.: 1 1/2 Min. währender Krampfanfall.
5	49	30,5.	5 „ 46 „ Krämpfe, Trismus.
5	51	30,8.	5 „ 48—52 Min. „ „
5	54	30,7.	Krämpfe — Aethernarkose.
6	—	32,2.	Neue Krämpfe.
6	2	31,9.	
6	3	30,5.	Krämpfe, Trismus, Opisthotonus (Narkose).
6	8	32.2.	Das Thier erwacht aus der Narkose; Krämpfe.
6	12	30,7.	Aethernarkose.
6	18	33,7.	Während der Narkose gemessen.
6	20	32,1.	
6	24	32,1.	6 Uhr 25 Min. Das Thier wacht auf; Kaubewegungen, bald neue Krämpfe an den Extremitäten.
6	32	32,4.	6 Uhr 36 Min. Klonische Krämpfe.
6	35	32,6.	
6	43	31,9.	Krampfanfall.
			6 Uhr 47 Min. Umhüllung des Thieres mit Watte.
6	49	31,2.	Leichte krampfhafte Zuckungen.
			6 Uhr 50 Min. Krämpfe.
6	52	29,2.	
6	55	31,0.	Krämpfe.
6	58	31,4.	7 Uhr 6 Min. Krämpfe.



7 Uhr 7 Min. Herz sehr schwach, das Thier wird auf ein warmes Sandbad gelegt.
7 Uhr 9 Min. Exitus.

Versuch 29. Hund 4410,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
3	15	37,5.	
3	30	37,9.	3 Uhr 40 Min. Injection von 1,5 santonsaurem Natrium in wässriger Lösung subcutan.
4	—	37,8.	
4	50	37,8.	4 Uhr 40 Min. Eigenthümliche Bewegungen des Kopfes.
5	35	38,0.	Die hinteren Extremitäten des Thieres zittern.
6	—	38,2.	5 Uhr 40 Min. Das Thier zittert am Hinterkörper; mehrere Zuckungen.
7	20	38,5.	

d) Versuche mit Santoninsäure.

Versuch 33. 21. April. Meerschweinchen 772,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
11	20	36,1.	(Die niedrige Temperatur des Thieres ist unerklärt.)
1	45	36,5.	1 Uhr 50 Min. Injection von 2,0 Santoninsäure in Form einer Emulsion aus Wasser und Gummi subcutan.
4	—	36,2.	
4	30	35,2.	Zuckungen, Zähneklappen.
4	50	34,8.	Der Gang des Thieres ist nnsicher.
5	30	36,3.	
6	10	36,3.	
6	43	35,2.	6 Uhr 43 Min. Krämpfe, Zuckungen am Halse; das Thier macht Männchen, stürzt sofort nieder, wälzt sich um seine Längsaxe über den Tisch und kommt dann wieder in seine natürliche Stellung. Sofort ein neuer, dem ersten analoger Anfall; Urinentleerung.
6	48	35,1.	Die Temperatur wurde nach dem Anfall gemessen.
7	10	36,1.	
7	20	35,6.	Puls unregelmässig.
			7 Uhr 25 Min. Salivation.
7	30	36,3.	Puls unregelmässig.
7	45	35,3.	Puls wieder regelmässig.
7	50	35,2.	
8	—	35,1.	
8	10	35,1.	Während des Messens erst einzelne Zuckungen, dann Krämpfe, die ebenso wie die ersten verlaufen. Trismus.
8	30	35,3.	
8	40	34,9.	Puls unregelmässig.
8	50	35,0.	8 Uhr 57 Min. Zuckungen im Genick und am Rumpf.
9	30	34,8.	
22. April.			
9	30	35,7.	Das Thier zeigt entschieden Bewegungsträgheit.
10	15	34,4.	Salivation.
10	35	33,6.	In den Glutaeen fibrilläre Muskelzuckungen.



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
			10 Uhr 50 Min. Das Thier zittert am ganzen Körper; Lippen cyanotisch, Respiration beschleunigt.
11	—	33,8.	Fibrilläre Zuckungen am Schultergürtel.
11	40	32,4.	Puls nicht zu fühlen. Das Thier ist unfähig zu laufen, es liegt platt auf dem Bauche. Gehversuche, die noch unternommen werden, haben Krämpfe zur Folge.
11	45	31,5.	Hinterfüsse sind weit ausgestreckt, das Thier schnappt nach Luft.
			11 Uhr 49 Min. Puls klein; Athmung sistirt.
			11 „ 50 „ Exitus.

Section:

Lungen: wenig ödematös, in den abhängigen Partien hypostatische Anhäufungen von Blut. Die Bauchdecken sind ödematös durchtränkt.

Leber: blass, gelblich verfärbt, an wenigen Stellen von der Farbe des normalen Lebergewebes.

Darm: Schleimhaut partiell injicirt. Dünndarm in den oberen Theilen goldgelb, in den tieferen grünlich verfärbt.

e) Versuche mit Santonsäure.

Versuch 36. Kaninchen 1032,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
9	30	38,2.	
10	15	37,9.	
10	30	37,9.	Injection von 1,5 Santonsäure in Form einer Emulsion aus Wasser und Gummi subcutan.
10	45	37,4.	10 Uhr 50 Min. Zittern des Kopfes, Schwirren in den Muskeln
11	—	37,0.	des Schultergürtels, Ohren kalt.
11	15	37,1.	
11	30	37,0.	
11	45	36,4.	
12	—	36,0.	
12	15	36,1.	
12	30	36,1.	
12	45	36,0.	Puls wechselnd in seiner Frequenz.
1	—	34,1.	1 Uhr 10 Min. Schüttelfrost.
1	26	34,8.	1 „ 27 „ „
			1 „ 29 „ „
1	30	34,5.	1 „ 38 „ „
1	45	35,5.	Schüttelfrost.
			1 Uhr 50 Min. Muskelzuckungen am Schultergürtel.
2	—	36,1.	
4	15	37,4.	Puls wieder kräftig und regelmässig.

f) Versuche mit Santoninnatron und Amylenhydrat.

Versuch 37. 30. Juni. Kaninchen 750,0 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
9	15	38,4.	
10	—	38,1.	10 Uhr 5 Min. Injection von santoninsaurem Natrium und Amylenhydrat, je 1,0 subcutan.



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
10	20	36,9.	10 Uhr 30 Min. Das Thier liegt dauernd auf der Seite, lässt alles mit sich geschehen.
11	—	35,0.	Das Thier schläft ruhig.
11	55	32,5.	11 Uhr 57 Min. Kaubewegungen, lebhaftes Spiel in der Musculatur der Nase und Lippen.
			12 Uhr. Das Thier wird in ein Digestorium gebracht, dessen Luft auf 34,0 ° C. erwärmt ist.
12	45	38,1.	1 Uhr 7 Min. Das Thier wird aus dem Digestorium entfernt.
1	10	37,8.	
3	45	30,5.	3 Uhr 50 Min. Das Thier wird wieder in das Digestorium gebracht.
4	5	30,3.	
4	45	35,2.	
5	15	36,9.	Herz enorm schnell. Das Thier wird aus dem Digestorium genommen.
7	—	32,4.	7 Uhr 7 Min. Das Thier wird wieder in das Digestorium gelegt.
9	35	39,9.	Herz nicht zu zählen, Athmung 210 in der Minute; geringfügige Zuckungen an den Extremitäten und am Rumpf.
	1. Juli.		
11	15	34,4.	Das Thier ist wieder munter, frisst mit Appetit.
1	5	35,6.	
5	15	36,9.	

Uebersicht über die Versuche mit Santonin.

No. des Versuches.	Versuchsthier und Gewicht.	Dosis in Gramm.	Form der Anwendung.	Normal-Temperatur.	Niedrigste erreichte Temperatur.	Höchste erreichte Temperatur.	Zeitdauer bis zum Eintritt d. niedrigst. resp. höchsten Temperatur.	Bemerkungen.
1.	Kaninchen 695,0	0,8	Emulsion subcut.	36,5	35,3	—	40 Min.	Keine Krämpfe, Genesung.
2.	„ 849,0	1,0	„ „	37,8	36,5	—	40 „	Desgl.
3.	„ „	1,5	„ „	38,8	38,0	—	55 „	Desgl.
4.	„ „	1,75	„ „	37,0	36,5	—	180 „	Schwache Krämpfe, Genesung.
5.	„ „	2,0	„ „	37,4	36,8	—	145 „	Schwache Wirkung, später Fieber.
6.	„ „	2,5	„ „	38,0	36,2	—	170 „	Schwache Wirkung.
7.	„ 718,0	3,0	„ „	37,7	36,7	—	160 „	Heftige Wirkung, Oedem der Bauchmuskeln, Tod.
8.	„ 825,0	4,0	„ „	38,0	34,9	—	26 Stund.	Oedem d. Bauchmuskeln, Tod.
9.	Hund 4410,0	0,4	per os	38,1	d. Temper. schwankt		—	Keine Krämpfe, Genesung.
10.	„ „	1,0	„ „	38,0	37,7	—	125 Min.	Schwache Wirkung, do.
11.	„ „	1,0	„ „	37,8	—	38,1	145 „	do. do. do.
12.	„ „	1,5	Emulsion subcut.	38,1	—	39,1	175 „	Mittelstarke do. do.
13.	„ „	2,0	„ „	37,5	—	39,5	145 „	do. do. do.



Uebersicht über die Versuche mit santoninsaurem Natrium.

No. des Versuches.	Versuchsthier und Gewicht.	Dosis in Gramm.	Form der Anwendung.	Normal-Temperatur.	Niedrigste erreichte Temperatur unter Norm.	Höchste erreichte Temperatur über Norm.	Zeit bis zum Eintritt der niedrigsten Temperatur.	Bemerkungen.
14.	Meerschw. 730,0	0,1	Lösung subcutan	38,2	—	—	—	Keine Wirkung.
15.	„ „	0,2	„ „	38,2	37,7	—	55 Min.	Schwache Wirkung.
16.	„ „	0,3	„ „	39,0	37,9	—	30 „	Mittelstarke do.
17.	Kaninchen 1816,0	0,35	„ „	38,0	37,1	—	10 „	Schwache do.
18.	„ „	0,7	„ „	37,1	35,3	—	45 „	Mittelstarke do.
19.	„ „	1,4	„ „	37,5	33,4	—	70 „	do. do.
20.	Hund 4410,0	2,0	„ „	37,1	wechselnd		—	Sehr starke Wirkung, Aethernarkose, Genesung.
21.	Katze 940,0	0,5	„ „	38,1	37,1	—	5St. 50Min.	Keine Krämpfe.
22.	„ „	1,0	„ „	37,5	29,8	—	3 „ 42 „	Sehr starke Wirkung, Aethernarkose, Tod.
37.	Kaninchen 750,0	1,0	„ „	38,1	30,3	—	6 Stund.	Combinirt mit Amylenhydrat, künstlich erwärmt, Genesung.

Uebersicht über die Versuche mit santonsaurem Natrium.

No. des Versuches.	Versuchsthier und Gewicht.	Dosis in Gramm.	Form der Anwendung.	Normal-Temperatur.	Niedrigste erreichte Temperatur unter Norm.	Höchste erreichte Temperatur über Norm.	Zeit bis zum Eintritt der niedrigsten resp. höchsten Temperat.	Bemerkungen.
23.	Kaninchen 1816,0	0,5	Lösung subcutan	36,9	35,2	—	60 Min.	Keine Krämpfe.
24.	„ „	1,0	„ „	36,6	33,6	—	55 „	Mässige Wirkung, Genesung.
25.	„ 1032,0	0,6	Emulsion „	37,7	35,3	—	130 „	Keine Krämpfe.
26.	„ „	1,0	Lösung „	37,5	35,2	—	100 „	Keine Krämpfe.
27.	„ 854,0	1,5	„ „	38,1	35,4	—	115 „	Mässige Wirkung, Genesung.
28.	„ „	2,0	„ „	37,2	29,2	—	187 „	Sehr starke Wirkung, Aethernarkose, Tod.
29.	Hund 4410,0	1,5	„ „	37,9	—	38,5	210 „	Schwache Wirkung, Genesung.

Uebersicht über die Versuche mit den freien Säuren.

No. des Versuches.	Versuchsthier und Gewicht.	Dosis in Gramm.	Form der Anwendung.	Normal-Temperatur.	Niedrigste erreichte Temperatur unter Norm.	Höchste erreichte Temperatur über Norm.	Zeit bis zum Eintritt der niedrigsten Temperatur.	Bemerkungen.
30.	Kaninchen 1816,0	0,02	Santoninsäure-Emulsion subcut.	38,2	schwankt		—	Schwache Wirkung, Genesung.
31.	„ „	0,1	do.	38,5	38,0	—	15 Min.	Desgl.
32.	Meerschw. 772,0	1,5	do.	37,2	34,6	—	45 „	Mässige Wirkung.
33.	„ „	2,0	do.	36,5	34,8	—	7St. 40Min.	Tod am folgenden Tage.
34.	Kaninchen 736,0	1,2	do.	37,6	35,2	—	145 Min.	Kräftige Wirkung, Krämpfe, Genesung.
35.	„ 1032,0	1,0	Santonsäure-Emuls. subcut.	37,4	35,8	—	95 „	Mässige Wirkung, Genesung.
36.	„ „	1,5	Santonsäure-Emuls. subcut.	37,9	34,0	—	150 „	Desgl.

Aus den obigen Versuchen ergiebt sich, das die Temperatur von pflanzen- und fleischfressenden Warmblütern durch das Santonin und seine Präparate herabgesetzt wird, und zwar hauptsächlich beim Meerschweinchen, beim Kaninchen und bei der Katze, während sich bei Hunden entweder nur eine ganz geringe Abnahme oder eine Steigerung der Temperatur beobachten lässt. Unter den Präparaten erweisen sich die löslichen Natriumsalze der Santoninsäure und Santonsäure als die geeignetsten.

Die Abnahme der Temperatur bei den drei zuerst genannten Thieren ist im Allgemeinen der Grösse der Dosis entsprechend; sie kann bei mittleren, nicht letal wirkenden Dosen bei Anwendung des Santoninpräparates allein bis zu 4° C. (vergl. Versuch 19), bei grossen, letal wirkenden Dosen wohl auch noch mehr betragen. Die Abnahme der Temperatur ist, wie sich von selbst versteht, nicht an das Auftreten von Krämpfen gebunden, im Gegentheil: wenn Krämpfe auftreten, so können sie ein vorübergehendes Ansteigen der Temperatur zur Folge haben, vermögen jedoch das Absinken derselben nicht dauernd zu hindern. Warum in dem einen Santoninversuche am Kaninchen nach ganz geringem und kurzdauerndem Abfall der Temperatur heftiges Fieber eingetreten, lässt sich nicht mit Bestimmtheit angeben. Wahrscheinlich war doch die subcutane Application der unlöslichen Substanz in Gummiemulsion daran schuld, zumal in zwei anderen Fällen ein schmerzhaftes Oedem der Bauchwandungen beobachtet wurde.



Combinirt man die Anwendung des Santoninpräparates mit einer geeigneten Substanz aus der Gruppe der Alkylderivate (Amylenhydrat, Aether etc.) und verhindert so dass Auftreten von Krämpfen, so beobachtet man die tiefsten Senkungen der Körpertemperatur, wie man sie durch das Santonin allein bei gleicher Gabe und sonst gleichen Versuchsbedingungen nicht hätte erzeugen können (vergl. Versuche 22, 28 und 37). Eine Dosis von 1,0 santoninsaurem Natrium hätte die Temperatur des Kaninchens etwa um 4° erniedrigt, bei der Combination mit 1,0 Amylenhydrat sinkt sie um 8° und wäre wohl noch weiter gesunken, hätten wir nicht das Thier durch zeitweilige Einbringung in einen auf 34° C. erhitzten Luftraum am Leben zu erhalten versucht, was uns in der That gelang. Im Versuch 28 (Santonin und Aether) beträgt die Maximalabnahme über 9° C.

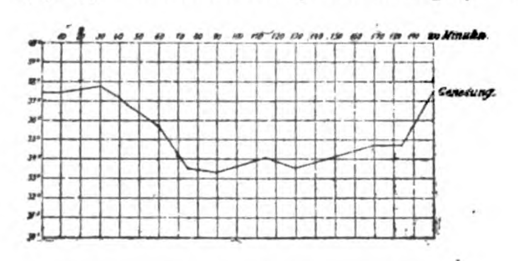
Bei Hunden gestaltet sich nun die Einwirkung der Santoninpräparate auf die Temperatur wesentlich anders: solche Temperatursenkungen von 8° und mehr, wie sie bei den anderen Thieren eintreten können, scheinen bei Hunden überhaupt nicht vorzukommen. Hier sind, ebenso wie beim Menschen, Abnahmen um 2—3° schon ganz enorm. Bei der Wirkung des Santonins sieht man wohl bisweilen die Temperatur Anfangs etwas herabgehen, später aber tritt eine geringe oder erheblichere Steigerung (um 0,3 bis 2,0°) ein, deren Höhe indess durchaus nicht immer im Verhältniss zur Intensität der Krämpfe zu stehen braucht (vergl. Versuch 20). Gerade diese Thatsache ist, wie wir unten näher darlegen werden, für das Verständniss der Vorgänge von hervorragender Bedeutung. Wenn trotz heftigster Krämpfe und obschon die Wärmeabgabe nicht wesentlich gesteigert sein kann, ja wahrscheinlich verringert ist, keine wesentliche Temperaturerhöhung eintritt, so darf man sagen: das Santonin vermag auch beim Hunde temperaturerniedrigend zu wirken. Das wird ferner erwiesen durch den Erfolg der Versuche mit Santonin + Amylenhydrat am Hunde; Herm. Meyer (l. c.) sah dabei eine Abnahme von 3,4° eintreten.

Auf die Herzthätigkeit wirkt das Santonin nur schwach; Binz spricht ihm sogar jede Wirkung in dieser Hinsicht ab. Indess liessen sich in unseren Versuchen doch Veränderungen, insbesondere im Rhythmus des Pulses bei Pflanzenfressern beobachten, denen jedoch ein grösserer Werth wohl nicht beizumessen ist. Die Hautgefässe erschienen meist contrahirt, nur die Ohren der Kaninchen waren bisweilen stärker injicirt.

Die beiden folgenden Curvenzeichnungen ergeben den Verlauf der Temperatur in den Versuchen 19 und 27/28. Man sieht deutlich den regelmässigen Verlauf der Curven in Versuch 19 und 27, sowie die Störung des regelmässigen Verlaufes durch die Krampfanfälle in Versuch 28.

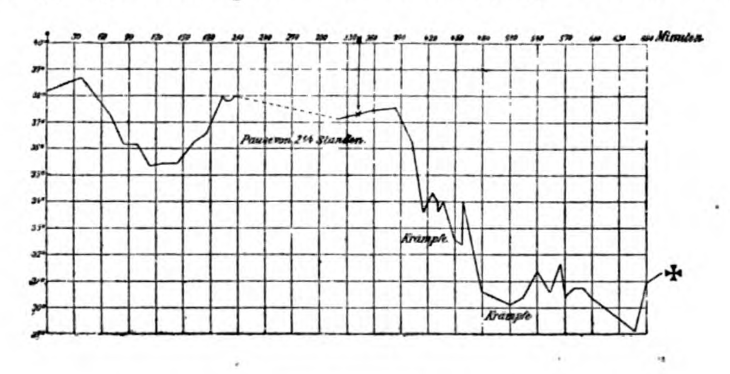


Natr. Santonin. (1,4 g). Kaninchen (keine Krämpfe). Versuch 19.



Kaninchen.

Natr. Santon. (1,5 g). Versuch 27. Natr. Santon. (2,0 g) u. Aether. Versuch 28.



II. Versuche mit Pikrotoxin.

Versuch 42. Meerschweinchen, 554 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
4	50	37,0.	
5	10	37,0.	
5	25	37,0.	5 Uhr 30 Min. Injection von 2,5 mg Pikrotoxin subcutan.
5	33	36,7.	5 „ 37 „ Unruhe d. Thieres, leichte Convulsionen, Trismus.
5	40	36,4.	
5	45	36,4.	
5	47	35,6.	Trismus, Opisthotonus, Nagebewegungen.
5	49	37,3.	5 Uhr 48 Min. Starker Krampfanfall, während dessen Temperatursteigerung. Künstliche Respiration. Krampfanfälle wiederholen sich.
		36,6.	
		35,8.	
		34,6.	
6	—	35,9.	Trismus.
6	5	36,0.	6 Uhr 8 Min. Krämpfe.
6	10	35,6.	
6	15	35,6.	Leichte Convulsionen, 6 Uhr 16 Min. Klonische Krämpfe.
6	20	36,2.	Krämpfe.
6	25	35,6.	Reflexkrämpfe.
6	30	35,6.	6 Uhr 27 Min. Gehversuch, dabei krampfhafte Zuckungen, Trismus, später Krämpfe.

Uhr	Min.	Temp.	Bermerkungen.
6	45	36,6.	
7	45	37,1.	7 Uhr 40 Min. Das Thier ist wieder ziemlich ruhig.

Versuch 43, Katze, 940 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
9	30	38,6.	
9	45	38,8.	9 Uhr 50 Min. Injection von 1,0 mg Picrotoxin subcutan.
			10 „ — „ Salivation, frequentes Athmen.
			10 „ 5 „ Defäcation, Erbrechen, sehr beschleunigte Athmung.
10	7	36,7.	10 Uhr 8 Min. Leichte Krämpfe.
			10 „ 10 „ Krämpfe, besonders im Vorderkörper.
			10 „ 13 „ Furchtbarer Krampfanfall. Aethernarkose eingeleitet.
10	14	36,6.	
10	17	36,4.	
10	25	35,6.	10 Uhr 26 Min. Einzelne Zuckungen.
10	30	35,1.	
10	38	34,8.	10 „ 33 „ Starker Krampfanfall, Emprostothonus, das Thier überschlägt sich. Künstliche Athmung.
			10 Uhr 37 Min. Fortgesetzte Krämpfe, Aethernarkose.
10	50	34,5.	10 „ 45 „ Krämpfe.
11	—	33,9.	
11	5	33,8.	Allmälig beginnen wieder heftigere Krämpfe. Aethernarkose.
11	15	33,5.	
11	23	33,3.	
11	32	33,7.	
11	40	34,0.	
12	5	34,7.	
12	20	35,4.	Das Thier ist anscheinend wieder munter.

Uebersicht über die Pikrotoxinversuche.

No. des Versuchs.	Versuchsthier und Gewicht.	Dosis in mg.	Normal-Temperatur.	Erreichte Temperatur.	Zeit bis zum tiefsten Temperaturstande.	Bemerkungen.
38.	Meerschweinchen 554,0	0,5	38,2	37,1	40 Min.	Schwache Wirkung.
39.	„ „	1,0	38,6	38,0	45 „	desgl.
40.	„ „	1,5	38,2	36,8	45 „	Leichte Krämpfe.
41.	„ „	2,25	38,4	36,9	40 „	Heft. Krämpfe, Genesung.
42.	„ „	2,5	37,0	34,6	30 „	desgl. desgl.
43.	Katze, 940,0	1,0	38,8	33,3	93 „	desgl. desgl. (Aethernarkose).

Auf Grund obiger Versuche wird man nicht anstehen, das Pikrotoxin ebenfalls als temperaturherabsetzendes Mittel zu bezeichnen. Der Grad dieser Wirkung ist im Allgemeinen der Dosis entsprechend: Krampfanfälle vermögen zwar vorübergehend die Tempe-

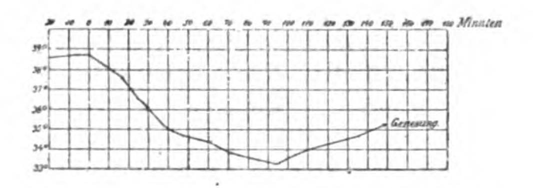


ratur zu steigern, vermögen aber das Absinken der Temperatur nicht dauernd zu hindern.

Besonders empfindlich gegen die Wirkung des Mittels sind Katzen: hier kann 1 Milligramm schon eine sehr heftige Wirkung erzeugen, während diese Dosis bei dem viel kleineren Meeschweinchen fast wirkungslos bleibt. In diesem Versuche an der Katze wird auch die bedeutendste Temperaturerniedrigung (um 5,5°) beobachtet. Freilich ist hier zugleich die Aethernarkose angewendet worden, und es beweist demnach auch dieser Versuch, dass durch die Combination der Krampfgifte mit den narkotisirend wirkenden Alkylderivaten sich die tiefsten Temperatursenkungen erzielen lassen.

Den Verlauf der Temperaturcurve in Versuch 43 geben wir hier in graphischer Darstellung.

Pikrotoxin (1 mg). Katze. Versuch 43.



Die von Falck und seinen Schülern (ll. cc.) gemachte Beobachtung, dass bei Pikrotoxinversuchen an Tauben in Folge der heftigen Krämpfe Temperatursteigerungen eintreten und dass gleich nach dem Tode noch eine weitere Steigerung sich in der Cloake wie in den Brustmuskeln beobachten lässt, konnten wir zwar bestätigen, vermochten aber zugleich festzustellen, dass bei vorsichtiger Dosirung das Pikrotoxin auch bei diesen Thieren temperaturerniedrigend wirkt. Sobald freilich heftige Krämpfe eintreten, die bei der relativ bedeutenden Muskelmasse dieser Thiere zu enormen Muskelanstrengungen führen, steigt die Temperatur rapide an und kann rasch die Norm erheblich überschreiten. Besonders beweiskräftig dürfte der folgende Versuch sein.

Versuch 57. Taube, 270,0 g.

Temperatur von der Cloake aus gemessen, Thermometer ca. 6 cm tief eingeführt.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
4	20	43,3.	Thier sehr ruhig.
4	25	42,9.	Thier beruhigter.
4	27.		Injection von 0,4 mg Pikrotoxin subcutan. Neigung zu hypnotischen Stellungen des Körpers.
4	30	41,9.	
4	33	41,7.	Durch Strampelbewegungen vorübergehend bis 41,9.
4	36	41,4.	
4	39	41,1.	Unruhe des Kopfes und der Augen.
4	42	40,8.	

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
4	44.		Erbrechen, d. h. Kropfentleerung, starkes Zittern.
4	46	40,5.	
4	47.		Erbrechen.
4	50	40,3.	
4	52.		Zweimaliges Erbrechen.
5	4	39,9.	Manegebewegungen. Zittern.
5	7.		Starke Manegebewegungen anfallsweise, von kurzen Pausen unterbrochen.
5	9	40,5.	Starke Krampfanfälle.
5	12	41,5.	Rasche Temperatursteigerung während andauernd heftiger Krämpfe.
5	15	42,8.	desgl.
5	16	42,8.	Der Tod tritt ein; das in die Brustmuskeln versenkte Thermometer zeigt 43,0.

Binnen ca. 40 Minuten beträgt also die Abnahme der Temperatur 3°, um dann in 11 Minuten wieder um ebensoviel zu steigen.

III. Versuche mit Strychnin und Brucin.

Versuch 47. Meerschweinchen, 730 g.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
10	50	38,2.	
11	5	38,2.	
11	10	38,4.	11 Uhr 15 Min. Injection von 3 mg Strychninsalz subcutan.
11	20	36,9.	11 „ 21 „ Zuckungen.
11	25	36,5.	Krampfhafte Stösse, reflectorisch zu erzeugen.
			11 Uhr 26 Min. Krämpfe, Trismus, Zähneknirschen, leichter Opisthotonus, Defäcation, Athmung keuchend, Herzschlag kaum hörbar, der Tod scheint zu drohen. Künstliche Respiration: die Athmung setzt bald wieder ein, Herzthätigkeit hebt sich.
11	27	34,6.	
		36,0.	Krämpfe.
		36,9.	
11	34	38,2.	
11	37	35,6.	
11	40	36,3.	Thier schwach, nur leichter Krampfanfall, Defäcation.
11	45	37,1.	11 Uhr 43 Min. Leichte Krämpfe.
11	48	37,3.	Trismus, Kaubewegungen.
11	55	37,1.	11 Uhr 53 Min. Leichte Krämpfe.
12	—	36,5.	Lebhafte Kaubewegungen.
12	5	36,6.	
12	15	36,5.	Genesung.

Versuch 52. Hündin, 5690,0 g.

10	40	38,3.	
10	55	38,5.	Injection von 4,0 mg Strychninsalz subcutan.
			11 Uhr. Erstes Zusammenzucken.
11	5	38,9.	Bei den Temperaturmessungen zeigen sich lebhafte Abwehrbe-



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
		39,0.	wegungen, die durch einen opisthotonischen Anfall unter-
		38,3.	brochen werden. Gleichzeitig tritt Schaum vor das Maul.
11	15	37,6.	Die Extremitäten sind gestreckt; das Herz ist schwach, kaum fühlbar, setzt bald aus, sowie die Athmung. Einleitung künstlicher Athmung wirkt anfangs günstig, dann wiederholen sich die Krämpfe, und trotz künstlicher Athmung steht das Herz still.

Versuch 56. Kaninchen, 905,0 g.

12	30	39,5.	— Puls 228 pro Minute.
12	33.		Injection von 5,0 mg Brucin nitr. subcutan.
12	38	39,3.	
12	40.		Leichte Steigerung der Reflexerregbarkeit und Unruhe.
12	43	39,1.	— Puls 320. — Leichte Krämpfe.
12	46.		Heftiger tetanischer Anfall, künstliche Athmung, bis die spontane wieder beginnt.
12	48	39,7.	Erneuter tetanischer Anfall.
12	50	39,7.	Sehr frequente Athmung, Puls 272.
12	54	39,2.	
12	57	38,7.	Leichte Krämpfe.
1	—	38,8.	Puls ca. 290.
1	4	38,2.	
1	8.		Puls 284.
1	10	37,8.	Thier dauernd ruhig.
1	15	37,8.	Desgl. — Puls 288.
1	24.		Puls 288, unregelmässiger.
1	25	37,5.	
1	32	37,5.	
1	45	37,5.	
3	50	38,9.	Vollständige Erholung.

Uebersicht über die Strychnin- und Brucinversuche.

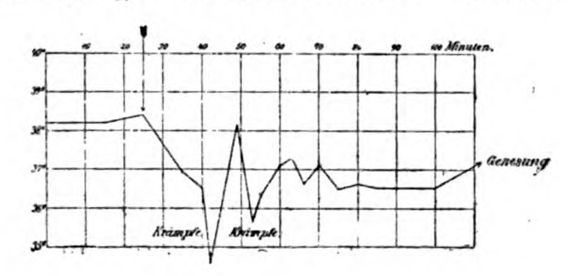
No. des Versuchs.	Versuchsthier und Gewicht.	Dosis in mg.	Normal-Temperatur.	Niedrigste erreichte Temperatur (unter Norm).	Höchste erreichte Temperatur (über Norm).	Zeit bis zum tiefsten oder höchsten Temperaturstande.	Bemerkungen.
44.	Meerschw. 730,0	1,0 Strychn.	38,8	38,5	—	10 Min.	Genesung.
45.	„ „	1,5 „	38,9	38,7	—	25 „	desgl.
46.	„ „	2,0 „	39,0	36,2	—	30 „	desgl.
47.	„ „	3,0 „	38,2	34,6	—	12 „	desgl.
48.	„ 473,0	10,0 „	38,9	38,0	—	2 „	Tod.
49.	Hund 7410,0	0,5 „	38,4	—	38,7	45 „	Genesung.
50.	„ „	1,0 „	38,3	—	39,3	72 „	desgl.
51.	„ „	1,5 „	38,2	—	38,4	135 „	desgl.
52.	Hündin 5690,0	4,0 „	38,5	37,6	39,0	—	Tod.
53.	Hund 5100,0	0,1 „	39,3	38,1	—	105 „	Genesung.
54.	„ 5530,0	0,2 „	39,3	38,5	—	110 „	desgl.
55.	Katze 2642,0	1,5 „	39,2	—	39,5	20 „	desgl.
56.	Kaninchen 905,0	5,0 Brucin	39,5	37,5	—	52 „	desgl.



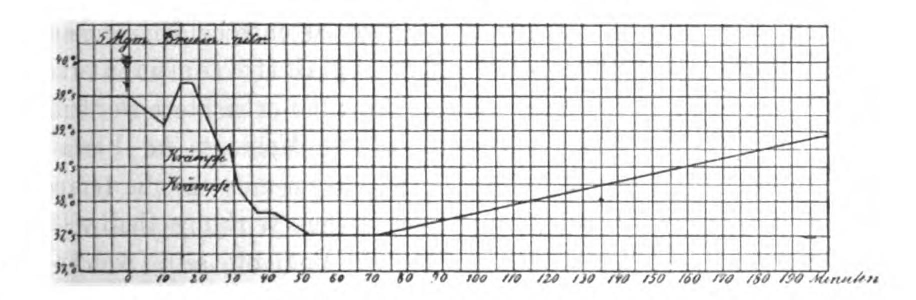
Die obigen Versuche bestätigen zunächst die bekannte Thatsache, dass das Strychnin bei Pflanzenfressern (Meerschweinchen) weit schwächer wirkt als bei Hunden. Die temperaturerniedrigende Wirkung ist dagegen bei Meerschweinchen weit deutlicher ausgesprochen und nimmt im Allgemeinen mit der Höhe der Dosis zu. Bei Hunden ist zwar auch Anfangs Neigung zum Temperaturabfall vorhanden (besonders bei Versuchen mit kleinen Gaben erkennbar), doch steigern krampferregende Dosen die Temperatur stets, auch bei Katzen, meist freilich nur um ein Geringes.

Auch bei Pflanzenfressern kann durch den Eintritt der Krämpfe die zuvor erheblich abgesunkene Temperatur vorübergehend wieder zur Norm gesteigert werden, aber diese Unterbrechung pflegt nicht lange anzudauern. Der Brucinversuch am Kaninchen, bei welchem auch die accelerirende Wirkung auf die Herzaction bemerkenswerth ist, zeigt ebenfalls die energische temperaturerniedrigende Wirkung (um 2° in ca. 1 Stunde), die durch die eintretenden Krampfanfälle nur wenig unterbrochen wird. In besonders augenfälliger Weise werden diese Verhältnisse durch die folgende graphische Darstellung des Temperaturverlaufes in Versuch 47 und 56 gekennzeichnet.

Strychnin (3 mg). Meerschweinchen. Versuch 47.



Brucin. nitr. (5 mg). Versuch 56.



Die Resultate unserer Untersuchungen lassen sich zunächst in folgenden Hauptsätzen zusammenfassen:

1. Die Santoninpräparate, das Pikrotoxin, Brucin und Strychnin erniedrigen bei Warmblütern im Allgemeinen die Körpertemperatur, und zwar tritt diese Wirkung von vornherein und ganz unabhängig von der Erzeugung der Krämpfe ein, kann also auch nicht als eine reactive Wirkung aufgefasst werden. Die Wirkung erscheint auf den ersten Blick als eine paradoxe. Indess kann man sich, was das Santonin anlangt, über die temperaturerniedrigende Wirkung eines Naphtalin-Derivates nicht gerade wundern.

2. Bei einer hochgradigen Wirkung jener Substanzen treten Momente ein, welche der Temperaturerniedrigung entgegengerichtet sind. Hierdurch wird bei Hunden meist (und wie es scheint, auch bei Tauben) die erstere Wirkung übercompensirt, so dass eine geringere oder stärkere Erhebung der Temperatur über die Norm eintritt. Bei anderen Warmblütern dagegen, namentlich den Pflanzenfressern, wird meist nur eine vorübergehende Störung des Temperaturabfalles hervorgerufen.

3. Bei der Combinirung der Krampfgifte mit den das centrale Nervensystem lähmenden Alkylderivaten werden augenscheinlich jene unter 2. genannten, der Temperaturabnahme entgegengerichteten Momente beseitigt. Auf diese Weise erreicht man die niedrigsten hierbei vorkommenden Temperaturen (selbst bis unter 27° C.).

Derartig abgekühlte Thiere können durch vorsichtige, nicht zu lang fortgesetzte Erwärmung (in geheizten Digestorien etc.) am Leben erhalten werden.

Wenn wir nun die schwierige Frage zu entscheiden suchen, auf welchem Wege jene krampferregenden Gifte temperaturerniedrigend wirken, so wird uns unsere Aufgabe erleichtert werden, wenn wir uns zunächst die Frage vorlegen, welche Momente im Verlaufe der Wirkung dieser Stoffe es sein können resp. sein müssen, die temperatursteigernd wirken und so die Folgen der ersten Wirkung theilweise oder ganz paralysiren. Es müssen das dieselben Momente sein, welche durch Chloralhydrat, Amylenhydrat etc. beseitigt werden. Zwei Momente wirken hier jedenfalls zusammen: eine Verringerung der Wärmeabgabe in Folge eines Krampfes der Hautgefässe und eine Steigerung der Wärmeproduction in Folge der Muskelkrämpfe. Die Alkylderi-



vate wirken als Antagonisten, indem sie den Gefässkrampf und die Muskelkrämpfe beseitigen; ausserdem vermindern sie ohne Zweifel direct die Wärmeproduction.

Die Wärmeabgabe wird um so mehr verringert werden, je energischer sich bei einem Thiere die Gefässe der Haut contrahiren, je vollkommener die „Gymnastik“ der Hautgefässe und je kleiner die Körperoberfläche im Verhältniss zur Masse ist, daher bei grossen Thieren mehr als bei kleinen. Die Steigerung der Wärmebildung durch Muskelkrämpfe (wobei die ganze Mehrleistung in Wärme verwandelt wird, nichts als Arbeit zum Ausdruck kommt) wird um so bedeutender sein, je grösser die Muskelmasse des Thieres, je heftiger und ausgedehnter der Krampf. Sie wird ausserdem bei tonischen Krämpfen in der Zeiteinheit hochgradiger sein, als bei klonischen. Ist doch der Muskeltetanus die Quelle der grössten Wärmeproduction im Muskel. Die fleischfressenden Thiere sind im Allgemeinen weit muskelstärker als die pflanzenfressenden. So treffen mehrere Momente zusammen, die es erklären, warum eine dauernde Temperaturerniedrigung durch die Krampfgifte bei Hunden weit schwerer zu beobachten ist, als bei Kaninchen oder Meerschweinchen.

Was aber kann als Ursache jener temperaturerniedrigenden Wirkung der Krampfgifte gedacht werden? von einer Steigerung der Wärmeabgabe kann bei diesen Stoffen, welche gefässcontrahirend wirken, nicht die Rede sein. Man könnte also zunächst an eine directe Verminderung der Wärmeproduction denken. Das wäre aber, soweit dabei Nervencentren in Betracht kommen, eine Wirkung lähmender Art, und eine solche ist bei diesen Stoffen als anfängliche Wirkung höchst unwahrscheinlich. Weit näher liegt die Annahme einer indirecten Verminderung der Wärmeproduction, d. h. einer erregenden Wirkung auf Nervencentren, welche für die Wärmeproduction die Rolle von Hemmungscentren spielen. Dass es solche giebt, kann keinem Zweifel unterliegen. Jene Krampfgifte erregen ja auch noch andere Hemmungscentren (Vagus etc.). Unter dieser Voraussetzung lassen sich die beobachteten Thatsachen sehr wohl begreifen: das Gift reizt die Hemmungscentren für die Wärmebildung und erniedrigt dadurch die Temperatur. Dann aber tritt, zum Theil vielleicht durch ein Bestreben des Körpers zu compensiren, Verminderung der Wärmeabgabe durch vasomotorische Reizung ein. Kommt es endlich zum Krampfe, so wird in den Muskeln mehr Wärme producirt und die Temperatur steigt, falls nicht der hemmende Einfluss wieder die Oberhand gewinnt.[1]) Die bei diesen Versuchen

1) Reichert führt die Temperatursteigerung bei Strychninwirkung auf eine Verminderung der Wärmeabgabe zurück. Er meint ferner, dass das Strychnin in lähmender Dosis die „accelerirenden Wärmecentren“ lähme, dagegen die „automatischen Wärmecentren“ intact lasse. Von einer Temperaturabnahme bei Strychnin-



oft zu beobachtenden Schüttelfröste scheinen immer der Ausdruck dafür zu sein, dass die absolute Temperatur nicht übereinstimmt mit der Regulirung der Wärme. Sie treten besonders dann auf, wenn die Temperatur wieder anzusteigen beginnt. Führt man zugleich ein geeignetes krampfstillendes Alkylderivat ein, so wird weder die Wärmeabgabe vermindert, im Gegentheil vermehrt, noch in den Muskeln mehr Wärme producirt; vielmehr nimmt die Wärmeproduction in allen Geweben ab. So combiniren sich die temperaturerniedrigenden Wirkungen beider Substanzen, und es kommt zu so niedrigen Temperaturen, dass sie an sich leicht tödtlich werden können. — Wie weit auch die krampferregenden Toxine sich den vegetabilischen Krampfgiften gleich verhalten, bedarf noch der genaueren Erforschung. Wir werden darüber demnächst Weiteres berichten.

Wir wollen keineswegs in Abrede stellen, dass die obigen Erklärungsversuche noch hypothetische sind, dass die Krampfgifte vielleicht auf das Protoplasma der zelligen Gewebselemente selbst einwirken und dadurch die Temperatur beeinflussen könnten, indess erscheint nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse die obige Deutung doch als die plausibelste. Es wird erforderlich sein, durch eingehendere Versuche mit Hilfe des Hirnstiches und des Calorimeters die Frage zu noch sichererer Entscheidung zu bringen.[1]) Auch Versuche mit antagonistisch wirkenden Agentien könnten von Vortheil sein. Bisher sind (wenn wir von den specifischen pyrogenen und septischen Stoffen absehen) nur sehr wenige Substanzen bekannt, welche die normale Körpertemperatur erhöhen. Man hat es für das Chinin vielfach angegeben, doch tritt diese Wirkung hier nicht constant ein. Am sichersten ist sie bisher für das Cocain[2]) beobachtet worden, namentlich in den ersten Stadien der Cocainwirkung. Auch einzelne aromatische Abkömmlinge, z. B. das β-Naphthylamin, sollen temperatursteigernd wirken. Immerhin ist die Zahl dieser Stoffe verschwinden klein gegenüber denen, welche die Temperatur erniedrigen. Dass in Folge einzelner Vergiftungen, z. B. durch Arsen, indirect fieberhafte Temperaturen beobachtet werden, ist natürlich in anderer Weise zu erklären.

wirkung weiss er nichts (vergl. Reichert ll. cc. und University Medical Magazine, März 1893), obgleich sie in seinen Versuchen (nur an Hunden angestellt) wiederholt vorkommt.

1) Derartige recht werthvolle Versuche sind z. B. von Gottlieb (Archiv für experment. Pathologie und Pharmakologie, 26, S. 419) ausgeführt worden, doch berücksichtigt er die Krampfgifte dabei nicht. — Auch Reichert (l. c.) hat neuerdings solche Versuche in grosser Zahl angestellt.

2) Reichert (l. c.) beobachtete bei strychninisirten Hunden, dass das Cocain die temperatursteigernde Wirkung hier nicht erzeugt; meist trat sogar ein gewisser Abfall ein. Es ist das immerhin bemerkenswerth. Reichert war ganz nahe daran, das Richtige zu ermitteln, wäre er nicht auch im Vorurtheil befangen gewesen.



Wir möchten zum Schlusse den Herren Therapeuten empfehlen, die temperaturerniedrigende resp. fieberwidrige Wirkung der Santoninpräparate in Verbindung mit dem Amylenhydrat am Krankenbett zu erproben. Warum sollte ein natürlich vorkommendes Benzolderivat, wie es das Santonin ist, nicht mindestens ebensogut als Antipyreticum brauchbar sein, wie es die künstlich hergestellten sind? In älteren Zeiten hat man das Santonin mehrfach als Fiebermittel (bei Malaria etc.) verwendet und es wohl nur seiner krampferregenden Wirkung wegen aufgegeben, eine Wirkung, die eben durch die gleichzeitige Anwendung des Amylenhydrats verhindert wird. In wie hohem Grade letzteres dem Santonin gegenüber antagonistisch wirkt, geht aus den Versuchen von Herm. Meyer (l. c.) hervor.

Es würde sich empfehlen, an Stelle des unlöslichen Santonins das gleichmässiger wirkende santoninsaure Natrium zu wählen und vorläufig mit vorsichtigen Dosen (0,1—0,2 Natr. santoninic. + 1,0 Amylenhydrat) zu beginnen. Bei geschickter Dosirung würde es sich vielleicht erreichen lassen, dem Kranken zugleich ein Fieber- und ein Schlafmittel darzureichen. Wie weit das Gelbsehen bei dieser Medication in störender Weise eintreten würde, müsste die praktische Erfahrung lehren.

III.

Ueber die Wirkungen des Brieger'schen Tetanusgiftes.

Von

Prof. **Erich Harnack**,
Director des pharmakologischen Instituts zu Halle,

und

Dr. **Wilh. Hochheim**.

Durch die Güte des Herrn Prof. Dr. Brieger in Berlin erhielten wir zum Zweck genauerer pharmakologischer Untersuchung ein Quantum des von ihm und Cohn[1]) kürzlich beschriebenen aus bacillären Producten gewonnenen Tetanusgiftes. Die Substanz gehört nach Brieger's Angaben augenscheinlich den Toxinen an und ist, selbst wenn sie vorsichtig vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahrt wird, relativ leicht zersetzlich. Ganz unzersetzt scheint sie von einer wahrhaft phänomenalen Wirksamkeit zu sein. Wir mussten der allmäligen Zersetzung wegen die Dosen im Laufe der Zeit zwar steigern, sind aber nicht über ein Milligramm pro dosi hinausgegangen.

Die von uns angestellten Versuche ergaben ein so interessantes Wirkungsbild, dass wir die Mehrzahl der Versuche ausführlich in protokollarischer Form mittheilen, ausserdem aber noch durch bildliche Darstellung unsere Schilderung verdeutlichen wollen.

I. Versuche am Frosch.

Versuch 1. 2 kräftigen Fröschen werden je $^1/_{200}$ mg des Giftes in den dorsalen Lymphsack Abends 7 Uhr 15 Min. injicirt.

Am folgenden Morgen zeigte der eine noch gar keine Veränderungen, während der andere platt auf dem Bauche lag und alles mit sich geschehen liess.

10 Uhr 45 Min. Der erste Frosch scheint ebenfalls krank; sein Verhalten ist wie das des zweiten.

---

1) Brieger und Cohn, Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. 1893. XV. S. 1. — In der Dissertation von W. Hochheim (Ueber die temperaturerniedrigende Wirkung krampferregender Gifte. Halle 1893) ist die Substanz irrthümlicher Weise als aus den Producten von Diphtheriebacillen stammend bezeichnet.



Versuch 2. 5 h. p. m. Der erste Frosch ist wieder ganz gesund, der zweite in seinem Verhalten noch unverändert.

7 Uhr 6 Min. Abends: Status idem.

13. April. 5 Uhr 15 Min. Nachm. Jedem Frosch wird $^1/_{10}$ mg Gift injicirt: am folgenden Tage sind sie ohne jede Veränderung.

Versuch 3. 15. April. 11 Uhr 30 Min. Jeder der Frösche bekommt $^1/_2$ mg des Giftes; bis 7 Uhr Abends nur etwas Bewegungsträgheit bei beiden vorhanden.

II. Versuche an Warmblütern.

Versuch 4. Meerschweinchen 730 g. 11. April.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
6	45 Abd.	37,4.	
7	—	37.4.	Injection von $^1/_{100}$ mg Tetanusgift in wässriger Lösung unter die Haut des Rückens.
	12. April.		
9	35	37,4.	
10	15	36,7.	
10	45	36,3.	
11	30	36,1.	
12	15	36,2.	12 Uhr 10 Min. Reflexerregbarkeit gesteigert. Bei Berührungen zuckt das Thier heftig zusammen. Legt man die Hand auf den Kopf des Thieres, so entsteht nach kurzer Zeit ein schnell vorübergehender Opisthotonus. Hebt man das Thier auf, so streckt es sich lebhaft; sein Gang ist unsicher, tastend.
12	45	36,4.	12 Uhr 50 Min. Beim Klopfen auf den Tisch zuckt das Thier zusammen; es zittert beim Umherlaufen am ganzen Körper.
3	45	36,6.	
5	—	36,8.	
5	30	36,6.	
6	—	36,9.	
6	30	37,0.	
7	—	36,8.	Das Thier ist etwas ruhiger; die Reflexerregbarkeit noch deutlich gesteigert.
	13. April.		
9	30	36,1.	Die Steigerung der Reflexerregbarkeit hat wieder zugenommen.
10	50	36,8.	
11	50	36,7.	Reichliche Kaubewegungen.
1	—	37,2.	

Versuch 5. Dasselbe Thier. 13. April.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
1	15	37,1.	Injection von $^1/_{10}$ mg Tetanusgift unter die Haut des Rückens.
1	35	35,2.	1 Uhr 30 Min. Das Thier zittert bei Gehversuchen; zeitweise krampfhafte Zuckungen, welche durch die leisesten taktilen Reize veranlasst werden. Der Puls ist beschleunigt, kräftig, regelmässig.
1	45	35,0.	
2	—	36,1.	
4	15	37,4.	4 Uhr 25 Min. Defäcation. Legt man das Thier auf die Seite, so hat es Mühe sich aufzurichten; es macht dabei viele Be-

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
			wegungen, welche eine gewisse Aehnlichkeit mit Schwimmbewegungen besitzen. 4 Uhr 30 Min. Leichte Krämpfe, die durch taktile Reize ausgelöst werden. Legt man das Thier auf den Rücken, so contrahirt sich dessen Musculatur stark, die Augen sind verdreht, die Respiration ist beschleunigt (25 Respirationen in 10 Sec.).
4	35	37,0.	4 Uhr 45 Min. Rückenlage: krampfhaftes Strecken der Extremitäten. Die Versuche aufzustehen misslingen meist. Der Kopf liegt nach rechts geneigt auf dem Versuchstische. Von den Extremitäten werden die rechte vordere und die linke hintere gebeugt, die linke vordere und die rechte hintere in exquisit gestreckter Stellung gehalten. Die Augen sind verdreht (Krämpfe der Augenmuskeln). 4 Uhr 48 Min. Das Thier liegt noch in derselben Stellung; ein Versuch aufzustehen misslingt. Krämpfe, nach deren Ablauf das Thier in seiner Lage erschöpft liegen bleibt. Die Athmung ist fliegend.
5	10	36,6.	Das Thier wird wieder auf den Rücken gelegt, es gelingt ihm nicht, sich zu erheben. Es dreht sich nur im Kreise herum. Drehpunkt ist das Kreuzbein, zur Locomotion wird die Muskulatur des Nackens benutzt. Auf die Beine gestellt, läuft das Thier mit der grössten Anstrengung wenige Schritte, es zittert dabei am ganzen Körper. Respiration 20 in 10 Sec.
5	30	36,7.	5 Uhr 28 Min. Krämpfe.
5	45	36,9.	Puls beschleunigt. 5 Uhr 50 Min. Krampfhafte Zuckungen im Hinterkörper.
6	2	36,4.	5 Uhr 55 Min. Mit grosser Mühe gelingt es dem Thiere, sich aus der Rückenlage wieder aufzurichten.
6	35	36,5.	
7	--	36,1.	Will das Thier laufen, so rutscht es mit den Hinterfüssen aus; Krämpfe, nach deren Verlauf das Thier zu gehen vermag.
14. April.			
9	15	34,7.	Das Thier liegt in seinem Käfig auf der Seite, unfähig aufzustehen. Während der Temperaturbestimmung krampfhafte Zuckungen. Athmung sehr beschleunigt. 11 Uhr Exitus.

Section 15. April.

Lungen: In den abhängigen Partien hyperämisch, an einzelnen Stellen ödematös, aber noch lufthaltig.

Leber: fettig degenerirt.

Därme: an einzelnen Stellen injicirt.

Nieren: zeigen ausgedehnte Injection.

Versuch 6. Meerschweinchen, 554,0 g. 18. April.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
10	—	35,0.	Die ganz abnorm tiefe Rectaltemperatur des Thieres ist unerklärt.
10	30	34,8.	
10	45	35,7.	
11	25	35,6.	11 Uhr 40 Min. Injection von $^1/_{20}$ mg Tetanusgift.
12	15	35,9.	
12	45	35,4.	

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
3	15	35,7.	
3	45	36,0.	
4	15	36,0.	
5	15	35,8.	
6	15	35,3.	
7	15	35,2.	
	19. April.		
9	5	36,1.	Das Thier zeigt eine geringfügig gesteigerte Reflexerregbarkeit. Sonst nichts Abnormes.
10	5	36,5.	
11	15	36,5.	

Versuch 7. Dasselbe Thier. 19. April.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
11	20.		Injection von $^1/_{10}$ mg Tetanusgift (die Lösung wurde frisch bereitet).
11	45	36,4.	
12	15	36,5.	Reflexerregbarkeit gesteigert.
1	20	36,6.	
3	40	37,1.	
4	20	36,6.	
5	—	37,5.	
5	30	36,9.	
6	—	37,0.	
7	—	37,1.	
	20. April.		
9	30	37,0.	Das Thier ist im ganzen etwas unruhiger, wie am Tage vorher.
10	—	36,5.	
10	45	37,5.	Die Nagelust des Thieres ist sehr gesteigert; reichliche Kau-
11	25	37,3.	bewegungen, Reflexe gesteigert.
12	5	37,2.	Wirbelsäule nach rechts convex.
			1 Uhr 7 Min. Das Thier wird auf den Rücken gelegt; Krämpfe. Der Kopf liegt auf dem Tisch nach der concaven Seite hin. Bei jedem Versuche, aufzustehen, Krämpfe, namentlich in den hinteren Extremitäten. Die Krämpfe sind klonischer Natur. Ständiger Trismus, die Augen verdreht.
1	20	36,5.	
1	35	36,2.	1 Uhr 50 Min. Das Thier frisst mit Appetit.
1	54	36,7.	
1	58	36,8.	
3	20	37,2.	Das Thier kann noch gehen, indessen treten dabei in den Hinterbeinen Spannkrämpfe ein. Der Gang des Thieres ist unsicher. Respiration stossweise. 3 Uhr 40 Min. Der Winkel, in welchem der Vorderkörper gegen den Hinterkörper steht, beträgt ca. 90°. Krämpfe nach taktilen Reizen. Die Zehen des linken Hinterfusses sind gespreizt; Herz kaum fühlbar.
3	50	36,3.	
3	55	36,6.	4 Uhr. Gehversuche gelingen nicht immer, theilweise folgen ihnen Krämpfe.
4	35	37,0.	Das Gehen durch Krämpfe sehr erschwert; diese treten auch spontan auf, die Reflexerregbarkeit gesteigert.



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
4	50	36,2.	5 Uhr. Das Thier steht auf drei Beinen: die linke vordere Extremität durch tonischen Krampf vollkommen steif und der Medianlinie genähert, meist nicht zum Stützen des Rumpfes benutzt. Bestehen in der einen hinteren Extremität während der Rückenlage tonische Krämpfe, so sind in der anderen klonische vorhanden und umgekehrt. Soll auch das kranke Bein zur Stütze für den Rumpf benutzt werden, so muss der Vorderkörper vermittelst des gesunden Beines emporgehoben werden. Locomotion nur mit drei Beinen möglich. Athmung angestrengt und beschleunigt.
5	10	37,4.	7 Minuten dauernde Rückenlage, während derselben Krämpfe, Temperatur durch dieselben gesteigert.
5	30	35,5.	
6	—	35,1.	Das Thier höchst matt; Krämpfe sieht man jetzt auch während das Thier auf den Beinen steht.
6	20	35,5.	6 Uhr 22 Min. Das Thier will gehen, Krämpfe. 6 Uhr 45 Min. Gehversuche, Krämpfe; erst nach mehreren vergeblichen Anstrengungen kommt das Thier von der Stelle. 6 Uhr 50 Min. Das Thier will gehen, fällt um und bekommt Krämpfe, es muss erschöpft auf der Seite liegen bleiben.
7	—	37,0.	7 Uhr 2 Min. Das Thier frisst mit Appetit.
9	10	37,5.	An der Gestalt des Thieres keine weiteren Veränderungen, Respiration sehr frequent.
21. April.			Am nächsten Morgen ist das Thier todt.

Section 21. April:

Leber: fettig degenerirt, vergrössert.

Magen: Schleimhaut anämisch, stark gewulstet.

Lungen: links normal; rechts ausgedehnt venös hyperämisch in den unteren Partien, in den oberen ein wenig ödematös.

Niere: links normal; rechts hyperämisch vergrössert.

Versuch 8. Meerschweinchen 415,0 g. 19. April.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
7	5	37,5.	
7	30	36,6.	7 Uhr 30 Min. Injection von $^1/_2$ mg Tetanusgift.
20. April.			
9	30	36,8.	Das Thier zittert etwas beim Laufen.
10	10	36,5.	
10	45	38,3.	
12	20	37,1.	1 Uhr 40 Min. Der Rumpf zeigt die Form einer nach rechts offenen Sichel. Das Thier wird auf den Rücken gelegt; nach vielen Bemühungen und leichten, dabei auftretenden Krämpfen, richtet es sich noch auf.
1	45	37,3.	
3	15	37,8.	Das Thier hat grosse Mühe sich aus der Rückenlage aufzurichten. 3 Uhr 30 Min. Der Vorderkörper steht zum Hinterkörper beinahe rechtwinklig; beim Gehen gleicht sich die winklige Biegung der Wirbelsäule etwas aus, ohne indessen auch nur annähernd die Gerade zu erreichen. Während des Gehens zittert der ganze Rumpf.



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
4	10	36,9.	4 Uhr 50 Min. Das Thier wird auf die Seite gelegt, Krämpfe, Schwimmbewegungen.
5	10	36,7.	5 Uhr 7—10 Min. Krämpfe.
5	40	37,1.	Das Thier wird auf die Seite gelegt; Krämpfe; es versucht sich aufzurichten, was nach etwa 5 Min. gelingt; in den hinteren Extremitäten bestehen noch eine Weile klonische Krämpfe.
6	15	36,9.	
6	45	36,5.	Das Thier vermag sich aus der Seitenlage nicht mehr aufzurichten.
7	5	35,8.	
			7 Uhr 25 Min. Das Thier wird auf der Seite liegend im Käfig gefunden. Bei Gehversuchen sind erst einige Krampfanfälle zu überwinden, ehe sie gelingen.
7	30	34,8.	Krämpfe entstehen auf sensible Reize. In der Seitenlage verharrt das Thier ohne Aufstehversuche zu machen.
			7 Uhr 31 Min. Krämpfe.
			7 „ 39 „ Krämpfe, frequente Respiration.
			7 „ 40 „ Wiederholte Krämpfe.
			7 „ 42 „ Das Thier hat Krampf- auf Krampfanfall. Rechte vordere Extremität ist tonisch gespannt.
7	45	34,0.	Temperatur gemessen nach einer Reihe von Krampfanfällen.
7	55	34,4.	Das Thier ist seit 7 Uhr 45 Min. in der Seitenlage geblieben, Krämpfe haben mit geringen Pausen immer bestanden.
8	10	33,7.	
8	55	33,2.	Klonische Krämpfe in den hinteren Extremitäten.
			8 Uhr 58 Min. Man versucht das Thier, das inzwischen dauernd gelegen hat, hinzustellen; es vermag seine Beine als Stütze für den Rumpf nicht mehr zu gebrauchen und fällt wieder auf die Seite. Es wird künstlich in normaler Stellung gehalten [1]).
			9 Uhr 5 Min. Puls klein, regelmässig.
9	10	33,2.	9 „ 2 „ Das Thier ist matt, sinkt im Gurt nach der einen Seite.
9	25	32,4.	9 Uhr 25 Min. Ausserhalb des Gurtes sinkt das Thier um, Krämpfe.
9	30	33,6.	9 Uhr 30 Min. Athmung oberflächlich.
			Exitus in der Nacht vom 20. zum 21. April.

Section 21. April:

Lungen: etwas ödematös, aber noch lufthaltig; rechts starke venöse Hyperämie.
Leber: ausgedehnt fettig degenerirt, vergrössert.
Darm: injicirt.

Versuch 9. Katze 2700,0 g. 21. April.

Uhr	Min.	Temp.
4	35	38,5.
4	58	38,7.

1) Das Thier wird in einen an vier Säulen aufgehängten, oben zuzuschnallenden Gurt gebracht, so dass seine Fusssohlen die Unterlage erreichen.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
5	—	—	Injection von 1 mg Tetanusgift (subcutan am Nacken). 5 Uhr 10 Min. Das Thier läuft ungeschickt. Reflexerregbarkeit entschieden gesteigert.
5	15	39,2.	
5	17	39,6.	Starke Krämpfe, bei denen das Thier umfällt; nach Ablauf derselben kann es nicht aufstehen. Jeder Versuch aufzustehen, bringt sofort heftige Krämpfe zum Ausbruch, nach denen es jedesmal heftig schreit. Die Krämpfe haben einen überwiegend tonischen Charakter.
5	34	38,9.	
5	45	38,2.	Das Thier wird etwas unsanft in den Käfig zurückgelegt; es bleibt liegen, steif wie ein Stock; Tetanusanfall, Opisthotonus. Hinterfüsse nach hinten gestreckt, Vorderbeine nach derselben Richtung krampfhaft gebeugt; Pfoten ad maximum flectirt, Krallen herausgestreckt, Athmung sistirt. Dieser Anfall dauert etwa 30 Secunden, worauf die Athmung wieder einsetzt; sofort neue, nicht sehr langdauernde Krämpfe. Die Intervalle der einzelnen Respirationen sind verschieden.
6	—	37,9.	Das Thier wird leise auf den Boden des Käfigs gelegt, es entstehen nur einzelne Zuckungen; der ganze Zustand des Thieres ist ruhiger geworden. 6 Uhr 5 Min. Athmung tief, nicht ganz gleichmässig.
6	12	37,0.	6 „ 12 „ Wenn das Thier aufgehoben und in der Schwebe gehalten wird, bleibt die Musculatur des Stammes fest contrahirt; die Extremitäten zittern deutlich. 6 Uhr 19 Min. Krampfhafte Zuckungen von ausserordentlicher Intensität, während deren das Thier stöhnt.
6	25	37,1.	6 Uhr 28 Min. Furchtbarer Krampf, Athmung sehr beschleunigt, aber schnell wieder ruhiger werdend. Bei den einzelnen Zuckungen werden die Pfoten jedesmal nach hinten gestossen. Liegt das Thier ruhig, so ist der Rücken mässig gekrümmt, der Kopf dauernd in opisthotonischer Haltung.
6	37	37,2.	6 Uhr 50 Min. ca. alle 4 Secunden eine heftige Krampfzuckung.
6	50	36,9.	6 Uhr 51 Min. Tonischer Anfall, in welchem das Thier nach Athem ringt; Sistirung der Respiration. Der Krampf geht vorüber; noch zwei derartige Anfälle, dann ist das Thier todt um 7 Uhr. Todtenstarre tritt schnell ein, zuerst im Genick, dann im Rumpf.

Section 22. April:

Lungen: Spitzen blass, untere Theile venös hyperämisch, wenig ödematös, aber noch lufthaltig.

Magen: tympanitisch aufgetrieben. Schleimhaut normal, bis auf einige stecknadelkopf- oder linsengrosse, scharf abgegrenzte Hämorrhagien an der hinteren Wand.

Darm: Dünndarm stark contrahirt, Schleimhaut blass, Jejunum injicirt, Rectum ohne Abnormitäten.

Nieren: etwas blass auf dem Durchschnitt. Die oberflächlichen Kapselvenen strotzend mit Blut gefüllt.

Leber: mit einer grossen Zahl inselförmiger, runder, gelblicher Stellen durchsetzt.



Versuch 10. Kaninchen 645,0 g. 24. April.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
10	45	38,3.	
11	—	38.5.	11 Uhr 5 Min. Injection von $^{1}/_{10}$ mg Tetanusgift subcutan.
12	5	38,3.	12 „ 40 „ Das Thier liegt ruhig im Käfig, hat aber etwas beschleunigte Respiration.
1	15	38,6.	
3	20	39,0.	
5	10	39,2.	
6	20	39,6.	
25. April.			
9	20	38,6.	
10	50	38,9.	
11	55	38,3.	
1	30	38.5.	
5	—	38,5.	Von besonderen Giftwirkungen ist an dem Thiere nichts zu sehen.
5	5	—	Injection von 1 mg Tetanusgift auf der linken Körperseite unter die Haut des Rückens.
			5 Uhr 20 Min. Leichte Zuckungen in der Musculatur der Kiefer.
5	40	39,0.	6 „ 5 „ Hebt man das Thier auf, so spreizt es seine Hinterbeine.
6	15	38,2.	Kaubewegungen.
6	45	38,4.	Athmung etwas unregelmässig.
			7 Uhr. Athmung oberflächlich.
			7 „ 4 Min. Athmung unregelmässig, sowohl hinsichtlich der Tiefe der einzelnen Athemzüge als auch hinsichtlich der Intervalle zwischen den einzelnen Respirationsphasen.
			7 Uhr 7 Min. Krampfhafte Zuckungen in der Kiefermusculatur, Kaubewegungen.
7	20	38,4.	7 Uhr 21 Min. Lebhafte Kaubewegungen.
			7 „ 28 „ Respiration wieder regelmässig.
8	20	38,5.	7 „ 30 „ Das Thier frisst vorgesetzte Nahrung begierig.
			8 „ 20 „ Kaubewegungen.
8	50	38.2.	8 „ 50—54 Min. Sehr lebhafte Kaubewegungen.
26. April.			
9	10	38.3.	Zustand wie am Tage vorher.
10	30	38,6.	
11	10	38,6.	11 Uhr 12 Min. Kaubewegungen.
			11 „ 16 „ Zähneknirschen.
			11 „ 19 „ Kaubewegungen.
12	5	38,8.	
1	25	38,6.	
4	50	38,6.	5 „ 7 „ Zuckungen in den Kiefermuskeln.
			5 „ 15 „ Das Thier wird an den Ohren in der Schwebe gehalten, die unteren Extremitäten sind angezogen; klopft man auf die Wirbel, so beginnen die hinteren Extremitäten zu zittern.
			5 Uhr 27 Min. Kaubewegungen.
			5 „ 45 „ Zähneknirschen.
			5 „ 57 „ Kaubewegungen.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
6	15	38,6.	
7	25	38,7.	
27. April.			
8	55	38,6.	Der Leib des Thieres sichelförmig gekrümmt. Die Injectionsseite ist concav. Die linke Vorderpfote ist an den Leib gezogen und vollkommen steif, wird nicht immer zur Stütze für den Rumpf beim Sitzen und beim Gehen benutzt. Beklopft man die Wirbelsäule des an den Ohren suspendirten Thieres, so gerathen die hinteren Extremitäten, die vorher ruhig in gestreckter Stellung gehalten wurden, in lebhaftes Zittern. 9 Uhr 4 Min. Kaubewegungen; Respirationen erfolgen ruckweise. 9 „ 15 „ Bei leisen tactilen Reizen des in der Schwebe gehaltenen Thieres zuckt der ganze Körper krampfhaft.
10	20	38,3.	
11	—	38,1.	
12	—	38,7.	
1	10	38,7.	Die skoliotische Verkrümmung der Wirbelsäule erscheint bedeutender; das Thier frisst mit Appetit.
3	40	39,2.	Das Thier sitzt dauernd auf 3 Beinen. Die linke vordere Extremität wird auch beim Laufen nicht mehr benutzt.
4	50	38,5.	
5	20	38,7.	5 Uhr 25 Min. Kaubewegungen.
7	10	39,2.	
7	30	39,4.	Die Skoliose hat noch zugenommen.
28. April.			
9	—	38 6.	Der Vorderkörper steht zu dem Hinterkörper in einem Winkel von ca. 115°. Hält man das Thier an den Ohren in der Luft schwebend, so streckt es sich deutlich nach hinten. Die Skoliose gleicht sich bei dieser Haltung ein wenig aus.
10	—	37,8.	
11	—	38,6.	
4	—	38,6.	
5	10	38,7.	
29. April.			
9	50	38,4.	Die linke, noch immer tonisch gespannte Vorderpfote überragt fast die rechte Seitenfläche des Körpers; die Contractur der Wirbelsäule ist noch vergrössert.
5	45	38,4.	Die Contractur hat eine solche Festigkeit erlangt, dass sie, auch wenn das Thier an den Ohren suspendirt wird, fast in ihrer ganzen Stärke bestehen bleibt. Der Vorderkörper steht zum Hinterkörper in einem Winkel von fast 90°.
30. April.			
9	15	38,1.	Im Allgemeinen ist der Zustand so wie am Tage vorher; nur streckt sich bei dem in der Schwebe gehaltenen Thier die rechte Hinterpfote bei Beugungsversuchen stark tonisch nach hinten.
1. Mai.			
9	—	37,3.	Die Wirbelsäule ist jetzt rechtwinklig gebogen. Auf die Seite gelegt, kann sich das Thier nicht ohne erhebliche Anstren-

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
			gungen aufrichten. Es peitscht dabei mit den hinteren Extremitäten kräftig auf den Tisch.
11	45	36,9.	Das Thier liegt im Käfig auf dem Rücken. Auf dem Tisch vermag es sich noch aus dieser Lage emporzurichten, aber mit grosser Mühe. Augen während der Rückenlage verdreht. Es wird an den Ohren in der Schwebe gehalten, die beiden hinteren Extremitäten gerathen in einen tonischen Krampf. Die linke Vorderpfote wird zeitweilig wieder als Stütze benutzt. Bei Locomotionen ist sie aber unthätig; hierbei tritt das Thier mit der gesunden Vorderpfote häufig auf die kranke, die jetzt um Fingerbreite die rechte Seite des Rumpfes überragt. Der Hinterkörper des Thieres wird beim Gehen nachgeschleppt.
12	30	37,0.	
1	—	37,3.	
3	55	38.3.	4 Uhr 5 Min. Aus der Seiten- oder Rückenlage vermag sich das Thier nicht mehr aufzurichten.
5	5	38,5.	
6	30	38,5.	
	2. Mai.		
9	20	37,7.	Das Thier liegt im Käfig auf dem Rücken. Die Bulbi sind beiderseits mit einem eitrigen Belag überzogen; die freien Lidränder geschwellt und geröthet; die Cornea ziemlich anaesthetisch; Pupillen weit, reagiren auf Lichteinfall.

Untersuchungs-Befund.

Rechts: Bulbus verdreht, von der Iris wenig zu sehen. Conjunctiva namentlich an den beiden oberen Quadranten geschwellt und geröthet. Die tiefen Scleralgefässe sind stark dilatirt. Augenhintergrund blass, Gefässe sämmtlich verengt, Papille fast weiss.

Links: Conjunctiva fast normal. 2 Venen des Augenhintergrundes stark dilatirt und geschlängelt.

Liegt das Thier auf dem Rücken so schlägt es mit den Hinterbeinen auf den Tisch und dreht sich dabei im Kreise um einen Punkt, der etwa in der Mitte der Wirbelsäule liegt.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
10	35	38,9.	
11	30	38.9.	
12	—	38.4.	
1	20	39,1.	1 Uhr 10 Min. Das Thier liegt im Käfig auf dem Rücken, wird es in der Schwebe gehalten, so streckt es auch den Rumpf stark nach hinten. Athmung frequent, dyspnoisch, es öffnet das Maul, um genügend Luft zu bekommen.
3	10	37,1.	
4	20	36,9.	Dyspnoe, starkes Nasenflügelathmen, Ohren eiskalt.
6	—	37,8.	6 Uhr 5 Min. Kaubewegungen; Dyspnoe; Zuckungen in den Kiefermuskeln.
7	—	38,4.	Contractur der Wirbelsäule noch verstärkt.
	3. Mai.		
9	30	36,1.	Das Thier wird wieder auf dem Rücken liegend gefunden; vielleicht dadurch wieder Erniedrigung der Temperatur. Die



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
			Athmung ist ausserordentlich dyspnoisch und oberflächlich. Sitzt das Thier in normaler Stellung da, soweit ihm das überhaupt nur möglich ist, so hält es den Vorderkörper möglichst hoch. Die Augen sind äusserlich wie am Tage vorher; die Lider bedecken die Bulbi zur Hälfte; am rechten oberen Augenlid Eiter. Ohren eiskalt. Die seitliche Contractur des Körpers hat noch zugenommen; vorderer und hinterer Theil der Wirbelsäule stehen in einem Winkel zu einander von ungefähr 75°; die Seitenfläche des Kopfes berührt die Seitenfläche des entsprechenden Oberschenkels (cf. Abbildung 1.).
10	20	37.5.	
12	12	37,5.	
1	20	36.6.	Das Thier liegt wieder auf dem Rücken im Käfig. Es kann sich wegen der Knickung des Thorax fast nur noch im Kreise fortbewegen. Um darüber ins Klare zu kommen, ob die zeitweilig bei der ziemlich constanten Temperatur auftretenden Abkühlungen durch die Rückenlage bedingt sind, wird das Thier in dem oben beschriebenen Gurt während der Mittagspause in normaler Stellung fixirt; die Temperatur steigt auf 38°, ein Beweis für die Richtigkeit der ausgesprochenen Vermuthung. Das Thier frisst vorgesetztes Futter mit grossem Appetit.
3	10	38,0.	
4	—	37,4.	
6	10	37,2.	Das Thier liegt wieder auf der Seite, Puls schwach, starke Dyspnoe.
7	10	37,4.	Rückenlage des Thieres im Käfig. Rechte Conjunctiva oben stark blutunterlaufen; Dyspnoe hat zugenommen: das Herz ist theilweise sehr schwach.
			7 Uhr 30 Min. Das Thier wird wieder künstlich fixirt.
9	15	37.2.	Puls wieder regelmässig und kräftig. Der Zustand des Thieres scheint sich gebessert zu haben. Es ist vollkommen ruhig, Athmung regelmässig, aber noch mühsam.
			9 Uhr 30 Min. Das Thier wird aus dem Gurt genommen. Es macht Versuche zu gehen, fällt sofort auf die Seite, erneute Fixation.
	4. Mai.		
9	15	37,1.	Thier matt. Die Haemorrhagie der rechten Conjunctiva hat sich oben dunkler gefärbt, während sie am Cornealrande noch frisch roth erscheint. Das Thier vermag sich allein nicht aufrecht zu halten.
10	25	36,6.	Beim Einführen des Thermometers lässt das Thier wieder Urin, wie bereits am Abend vorher.
11	15	36,5.	
12	10	34,9.	Das Thier liegt wieder auf dem Rücken; die Extremitäten zittern leicht.
12	30	35,0.	
1	15	35,0.	1 Uhr 25 Min. Respiration 25 in 10 Secunden, das Thier sehr schwach und hinfällig.
3	30	35,1.	Das Thier war über Mittag wieder im Gurt. Bei der Einführung des Thermometers in den After wird wieder Harn entleert.



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
5	—	35,9.	
6	—	36,6.	6 Uhr 4 Min. Die Zehen der rechten vorderen Extremität sind dauernd stark flectirt. 6 Uhr 30 Min. Das Thier frisst vorgehaltenes Futter begierig.
7	—	36,5.	
	5. Mai.		
9	10	36,9.	Ein Theil des Blutergusses am rechten Auge ist resorbirt. Rectum mit Koth gefüllt, der spontan nicht entleert zu werden scheint, wenigstens sind die im Lumen des Anus liegenden Theile trocken.
10	55	36,3.	
1	—	35,7.	Rückenlage; Respiration oberflächlich.
3	30	35,4.	
5	—	37,6.	
6	15	37,4.	
	6. Mai.		
9	15	35,3.	Das Thier war in der Nacht im Gurt. Die trotzdem eingetretene starke Abkühlung erklärt sich daraus, dass das Thier von Harn sehr durchnässt war. Der Bluterguss auf dem rechten Auge ist fast ganz resorbirt; nur an der Uebergangsfalte und an dem Cornealrande ist noch etwas davon zu sehen. Es wird trüber, röthlicher Harn gelassen, der viele Flocken enthält. Das Thier wird in ein warmes Sandbad gelegt.
10	30	33,9.	10 Uhr 40 Min. Die Contractur geht beim schwebenden Thier nicht über 90° zurück.
11	30	37,3.	
12	15	36,7.	
1	—	37,1.	
5	20	37,5.	Das Thier war während der Mittagszeit im Gurt. Es frisst mit leidlichem Appetit. Der am Nachmittage durch Druck auf die Blase entleerte Urin ist klar; der Augenspiegelbefund noch unverändert. Die von dem Thier verzehrte Kleie wurde fast unverdaut wieder ausgestossen, schon seit ca. 48 Std. Exitus in der Nacht vom 6.—7. Mai.

Section. 8 Mai.

Lungen: im rechten Mittellappen kleiner Infarct, ein etwas grösserer im linken Unterlappen.

Nieren: links injicirt, Pyramiden etwas trübe, im ganzen etwas vergrössert; rechts Rindensubstanz verbreitert, Pyramiden etwas vergrössert und getrübt. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt beginnende fettige Degeneration.

Blase: enorm vergrössert, mit trübem Harn gefüllt, Gefässe stark injicirt.

Därme: stark contrahirt, im ganzen injicirt auf der Peritonealfläche, namentlich in der Gegend des Mesenterialansatzes. Die Serosa glatt und glänzend. Dickdarm mit reichlicher anscheinend unverdauter Kleie gefüllt. In den dünnen Gedärmen diffuse Haemorrhagien. In der Mukosa der dicken Gedärme einzelne baumförmig verzweigte Gefässe.

Magen: Serosa injicirt, Schleimhaut im Fundus gewulstet, dunkel gefärbt mit einigen älteren Hämorrhagien; in der Gegend der Cardia ist sie blass, wenig gefaltet, mit zähem Schleim belegt. Die Musculatur in der Gegend des Pylorus enorm verdickt.



Leber: sehr dunkel, fest, diffus mit gelblichen Punkten übersäet, einige Zeichen von Perihepatitis. Unter dem Mikroskop findet man ausgesprochene fettige Degeneration. Mesenterium injicirt. In der Tiefe der Orbitae Blutgerinnsel.

Rückenmark: In den Meningen des Lendenmarkes einige Extravasationen.

Versuch 11. Ausgewachsene Katze. 9. Mai.

Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
4	55	38,9.	5 Uhr 5 Min. Injection von 1 mg Tetanusgift unter die Haut des Nackens.
			5 Uhr 12 Min. Krämpfe im Gesicht (Augen- und Ohrenmuskeln zucken namentlich deutlich). Die rechte Vorderpfote ist gehoben und gebeugt, nach einiger Zeit die linke Hinterpfote.
			5 Uhr 15 Min. Das Thier sitzt wie ein Kängeruh auf den Unterschenkeln der hint. Extremitäten bei gehobenem Vorderkörper.
			5 Uhr 20 Min. Rücken abnorm gekrümmt, linke Vorderpfote dauernd gehoben und gebeugt; Drängen und Wühlen in den Bauchmuskeln.
			5 Uhr 30 Min. Neue Injection von 1 mg Tetanusgift subcutan auf der linken Seite des Halses. Das Thier legt sich in die Nässe, ohne dass es diese zu empfinden scheint. Athmung ruhig, sehr tief. Die Reflexerregbarkeit des Thieres ist ein wenig gesteigert.
			5 Uhr 45 Min. Zuckungen am Kopf.
			5 Uhr 47 Min. In der linken Hinterpfote und rechten Vorderpfote klonische Krämpfe. Ausgesprochene Bewegungsträgheit.
			6 Uhr. Dauernde Bewegungen in der Musculatur des Oberschenkels.
			6 Uhr 22 Min. Lebhaftes Zittern in der linken Hinterpfote, wenn sie gehoben wird.
			6 Uhr 40 Min. Die Katze ist scheinbar wieder wohl, die Zuckungen im linken Oberschenkel haben völlig nachgelassen.
			In den Tagen vom 9.—14. Mai ist nichts Wesentliches an dem Thiere zu bemerken.
			Am 14. Mai leichte Zuckungen in der gesammten Musculatur des Thieres.
	15. Mai.		Der Rücken nach oben abnorm convex. Kopf stark nach links gebeugt und um seine Längsaxe gedreht. In dieser Stellung wird er dauernd gehalten (cf. Abbildung 2). Der Schwanz fast immer krampfhaft gehoben. Gang des Thieres unsicher, die Vorderpfoten dicht neben einander, die hinteren mehr gespreizt aufgesetzt. Beim Gehen werden die Vorderpfoten auffallend stark gebeugt, bevor sie auf den Boden gesetzt werden. Wegen der Unsicherheit in seiner Haltung liegt das Thier zeitweise auf der Seite unter fast dauernden Zuckungen; häufig beobachtet man auch, dass sich das Thier platt auf den Bauch legt und seine hinteren Extremitäten weit ausstreckt. Die Stimme des Thieres ist heiser, nur selten klingt sie normal.
5	45	38,2.	Dauernde Zuckungen am Halse; Dyspnoe, Schluckkrämpfe, die das Thier am Fressen hindern; Appetit ist vorhanden, Reflexe gesteigert.



Uhr	Min.	Temp.	Bemerkungen.
16. Mai.			
10	30	37,2.	Die Contractur des Halses und die bogenförmige Krümmung des Rückens sind etwas stärker noch ausgeprägt.
1	20	37,9.	Das Thier liegt auffallend viel auf der Seite; fortwährend starke Krämpfe; während der Seitenlage sind die vorderen
4	20	37,9.	Extremitäten ausgestreckt; Zuckungen in der Musculatur der
5	20	38,6.	Schulter; die hinteren Extremitäten sind an den Leib gezogen; die Pupillen stark verengt. Das Thier reagirt auf Anrufen, erhebt sich aber nicht ohne Mühe.
17. Mai.			
11	47	38,1.	Ausgesprochene Unsicherheit des Thieres beim Stehen. Stösst man es an, so rutscht es aus, ohne aber umzufallen. Es
6	35	38,2.	liegt nicht mehr so häufig auf der Seite als am Tage zuvor. Beim Fressen stützt sich das Thier auf seine rechte vordere Extremität, während die linke unter den Leib geschoben wird und vollkommen steif ist. Es kann den Vorderkörper nicht auch soweit beugen, dass es das auf dem Boden stehende Futter erreicht. Beständige Krampfanfälle.
18. Mai.			
11	30	37.2.	Das Thier liegt wieder viel auf der Seite, ist aber noch im Stande sich zu erheben, was es auch stets thut, wenn man es anruft.
6	50	37.7.	Am Nachmittag heftiger Krampfanfall, Opisthotonus; Rücken geradlinig; Schwanz gehoben; die vorderen Extremitäten werden nach vorn, die hinteren nach hinten gestreckt.
19. Mai.			
11	30	35.8.	Das Thier wird auf der Seite liegend im Käfig gefunden; unter
6	30	37,2.	grossen Anstrengungen gelingt es ihm noch, sich zu erheben, In den Bronchien Rasseln.
			In der Nacht zum 19./20. Mai Exitus.
			Seit dem 15. Mai hat das Thier nur zweimal Koth entleert.

Section. 20. Mai.

Lunge: rechts im Unterlappen etwa 10pfennigstückgrosse, venös hyperämische Stelle, die an der Oberfläche einige Buckel zeigt, von Erbsengrösse. Links: im Unterlappen ebenfalls venöse Hyperämien von diffusem Charakter.

In den Bronchien beiderseits Schleim.

Leber: vergrössert, dunkel gefärbt, auch mit den Zeichen fettiger Entartung. Dieser Befund wird mikroskopisch bestätigt. Ausserdem finden sich Hämoglobintrümmer im Lebergewebe.

Nieren: vergrössert, Kapselvenen dilatirt, mit Blut gefüllt; auf dem Durchschnitt starke Injection. Unter dem Mikroskop fettige Degeneration und fettige Infiltration der Zellen.

Blase: strotzend mit Urin gefüllt, aber nicht so dilatirt wie beim Kaninchen.

Magen: Schleimhaut geschwellt, an der Cardia dunkel gefärbt; am Pylorus zeigt sie hellkirschrothe Verfärbung.

Gedärme: ad maximum contrahirt. Die Serosa ist durchweg injicirt. Die Schleimhaut ist stark geschwellt, im Duodenum hell kirschroth verfärbt, sodass von der normalen Farbe nichts mehr zu erkennen ist. Im Jejunum und Ileum ist die rothe Verfärbung in einigen inselförmigen Partien vorhanden. Im Dickdarm tritt sie wieder mit derselben Intensität auf wie im Duodenum, nur ist sie etwas dunkler. Im Rectum zeigt die Schleimhaut eine dunkelbraunrothe Farbe.

Bei der letzten Section wurde das ganze centrale Nervensystem im Zusammenhang herausgenommen und einer genauen anatomisch-histologischen Untersuchung unterworfen, die der Privatdocent und 1. Assistent der psychiatrischen und Nervenklinik, Herr Dr. Wollenberg, auszuführen die Güte hatte. Dieselbe ergab: Degenerative Veränderungen (Vacuolenbildung?) in den Ganglienzellen der Vorderhörner des Rückenmarks, Blutungen in den Meningen, der weissen Substanz des Hirnstammes und des Rückenmarks.

Hinzufügen wollen wir noch, dass wir in einem Versuche am Hunde auch Trübung der Corneen mit vollständiger Erblindung des Thieres, sowie hochgradige Schwellung des Penis mit Nekrose der Glans beobachtet haben.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Versuche zusammen, so hat sich herausgestellt, dass das Gift auf Frösche nur wenig oder gar nicht, auf Warmblüter dagegen ungemein heftig einzuwirken vermag. Allerdings wurde die Wirksamkeit der Substanz beim Aufbewahren mehr und und mehr abgeschwächt: anfangs wirkte $^1/_{100}$ mg beim Meerschweinchen (von ca. $^3/_4$ kg) schon sehr heftig, später war $^1/_{20}$ mg fast unwirksam, $^1/_{10}$ mg wirkte letal, während noch später $^1/_2$ mg, bei Kaninchen und Katzen 1—2 mg dazu erforderlich waren. Selbstverständlich wurden immer wieder frische wässrige Lösungen angefertigt.

Trotz dieser enormen Wirksamkeit des Giftstoffes trägt die Vergiftung doch einen subacuten, schleichenden Charakter, und das ist es, was am ehesten den Gedanken nahe legen könnte, ob mit dem Präparate nicht doch am Ende Keime von niederen Organismen in den Körper eingeführt worden seien. Brieger erklärte indess das Präparat mit Sicherheit für keimfrei. Nur in einem unserer Versuche (Versuch 9) wurde eine Katze durch 1 mg des Giftes in $2^1/_4$ Stunden getödtet; ob vielleicht durch zufälliges Injiciren der Lösung in eine Vene, bleibe dahingestellt. Es ist uns später nicht wieder gelungen, eine so acute Vergiftung zu erzeugen. Dagegen lebte die Katze von Versuch 11 nach Injection von 2 mg über 10 Tage, das Kaninchen vom Versuch 10 nach $1^1/_{10}$ mg ca. 15 Tage.

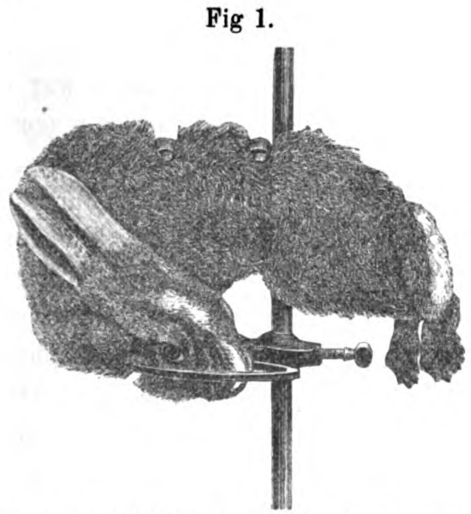
Langsam entfalten sich im Allgemeinen die Wirkungen der Substanz, sie führen aber dann zu höchst interessanten Krankheitsbildern, namentlich zu einer Combination von dauernden Contracturstellungen mit heftigen, bisweilen tagelang unausgesetzten Krämpfen. Die Contracturen zeigen sich zuerst in der Nähe der Injectionsstelle und betreffen hauptsächlich die entsprechende vordere Extremität, aber auch die Rumpfmuskulatur. Meerschweinchen werden in eine Sichel verwandelt (Concavität auf der Injectionsseite), desgleichen Kaninchen, deren Körperachse gebogen und schliesslich gebrochen erscheint, so dass die Wange sich am gleichseitigen Knie reibt. Dabei



kann das starr ausgestreckste Vorderbein so unter dem Rumpf durchgesteckt sein, dass z. B. das Thier beim Sitzen mit der rechten Hinterpfote auf die linke Vorderpfote tritt. Auch bei der Katze ist die Körperachse gebogen (concav zur Injectionsseite), der Kopf doppelt verdreht u. s. w.

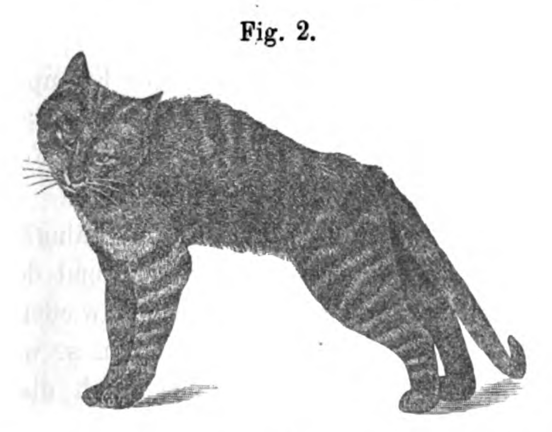
Einige dieser höchst charakteristischen Contracturstellungen werden durch unsere Abbildungen 1 und 2 verdeutlicht. Wir bemerken zu denselben, dass die bezüglichen Stellungen dauernde, unveränderliche usque ad finem sind und auch während der Krampfanfälle nicht wesentlich geändert werden.

Fig 1.



Das Kaninchen von Abbildung 1 (wie No. 2 nach einer Originalphotographie vom lebenden Thier) ist in seiner höchst abnormen Stellung durch Halter und Ring bloss unterstützt und in keiner Weise gebunden oder gefesselt.

Fig. 2.



Die Reflexerregbarkeit ist im Verlauf der Vergiftung immer gesteigert; die Krämpfe tragen im Allgemeinen einen tonischen (tetanischen) Charakter, dauern oft fast ununterbrochen tagelang an, sind aber doch zum Theil reflectorischer Natur, so dass sie gern bei Gehversuchen oder

bei künstlich hergestellter Rückenlage des Thieres eintreten. Betheiligen können sich an den Krämpfen schliesslich alle Muskeln, auch die Augenmuskeln etc.

Das Bewusstsein ist erhalten; die sehr zahme und liebenswürdige Katze aus Versuch 11 blieb bis zu ihrem Ende für Liebkosungen ungemein empfänglich, obschon das Streicheln immer wieder tetanische Krämpfe erzeugte. Dass ein Thier so lange Zeit derartige Krämpfe und den ganzen übrigen Zustand ertragen kann, muss in hohem Grade wunder nehmen.

Von Prof. Hitzig wurden wir darauf aufmerksam gemacht, dass das ganze Wirkungsbild am meisten noch dem des sogenannten Kopftetanus[1]) entspreche. Indess haben wir deutliche Facialis-Lähmung bei unseren Versuchsthieren nicht beobachtet; auch war es sicher, dass die Contracturen nicht etwa auf Lähmungen der entgegengesetzten Seite beruhten. Die Contracturen gingen stets von der Injectionsstelle aus und versetzten die betroffenen Glieder in einen Zustand der Starre und (bei den Extremitäten) der dauernden Streckung. Die von Dr. Wollenberg ausgeführte mikroskopische Untersuchung des Gehirns und Rückenmarkes (vom Versuch 11) ergab nicht so deutlich Vacuolenbildung in den Ganglienzellen, wie sie bei Kopftetanus beobachtet worden ist.

Auf das Verhalten der Temperatur bei den Versuchsthieren haben wir im Anschluss an unsere soeben publicirten Untersuchungen über die temperaturerniedrigende Wirkung der Krampfgifte eine ganz besondere Rücksicht genommen. Durchmustert man die obigen Versuchsprotokolle, so scheint allerdings die Temperatur kein typisches Verhalten zu zeigen: es werden Senkungen wie Steigerungen beobachtet. Indess scheint doch, ähnlich wie bei den vegetabilischen Krampfgiften, eine gewisse direct temperaturerniedrigende Wirkung vorhanden zu sein. Durch die Krämpfe treten dann freilich Momente ein, welche dem entgegenwirken. Jedenfalls ist bemerkenswerth, dass trotz heftiger Krämpfe niemals hohe Fiebertemperaturen beobachtet wurden. Im Verlauf der Versuche kann eine Herabsetzung der Temperatur allerdings auch Folge einer natürlichen Abkühlung des Thieres in dauernder Seiten- oder Rückenlage sein; denn die Thiere verlieren allmälig die Fähigkeit, aufrecht zu stehen. Daher sinkt die Temperatur meist während der Nacht, wo das Thier umfällt und seine normale Stellung nicht wieder erreichen kann. Dazu kommen die Inanition, die Durchnässung u. s. w.

Der Eintritt des Todes wird schliesslich durch die Inanition beschleunigt: häufig fallen die Thiere auf dem Wege zum Futternapf um und erreichen so denselben nicht, oder sie verhungern, weil sie durch

1) Vergl. Nerlich, Ein Beitrag zur Lehre vom Kopftetanus. Dissert. Halle 1892. (Berlin 1892.)



andauernde Contracturstellungen oder Schluckkrämpfe verhindert sind, vor ihnen stehende Speisen zu erreichen oder für sie erreichbares Futter zu verschlucken. Bleiben die Schluckkrämpfe aus und setzt man den Thieren öfters Fressen vor, so kann man das Leben etwas verlängern, aber früher oder später tritt der Tod doch ein, zumal schliesslich die Verdauungsprocesse und die Darmentleerungen fast sistirt werden. Auch die Entleerung der Blase ist gestört, so dass man dieselbe bei der Section enorm ausgedehnt und gefüllt findet.

Unsere Versuche sollten zur Erforschung des toxikologischen Bildes bei der Vergiftung mit dem so phänomenal wirksamen Toxin vorläufig nur einen Beitrag liefern. Ein neues Gebiet eröffnet sich der Pharmakologie und Toxikologie: kannte die Toxikologie in der ersten Periode ihrer Entwicklung hauptsächlich mineralische Gifte, wandte sie in ihrer zweiten Periode ein besonderes Interesse den Pflanzengiften zu, so sind es jetzt die bacillären Gifte, die Toxine und Toxalbumine, deren Studium ein weites Feld eröffnet. Jede dieser Perioden bezeichnet einen Fortschritt vom minder Giftigen zum Giftigeren; neue Untersuchungsobjecte verlangen aber neue wissenschaftliche Methoden und freilich auch reichlichere Mittel, als sie zur Zeit der Mehrzahl deutscher pharmakologischer Institute zur Verfügung stehen. Zur Zeitigung künftiger reicher Früchte auf dem neuen Boden wird sich die Vereinigung der bakteriologischen mit der pharmakologischen Forschung sicherlich als nutzbringend erweisen, die Pharmakologie aber wird immer mehr dem Zellenleben selbst ihre Aufmerksamkeit zuwenden müssen.

IV.

Myelopathia postneuritica.

Experimentelle Studie

von

Dr. J. **Feinberg** (Kowno, Russland).

Im Jahre 1870 negirte Leyden die reflectorische Natur der Paraplegien, die nach Affectionen der Urogenitalorgane und der Dysenterie zum Vorschein kommen und schrieb sie neuritischem Ursprunge zu. Vom Sitze der Affection verbreite sich der entzündliche Process auf die betreffenden Nerven und von da sprungweise auf die Nervenwurzeln und Rückenmark, Neuritis disseminata migrans. Bald darauf griff man zum Experiment, das die Frage von der Fortpflanzungsfähigkeit entzündlicher Reize peripherer Nerven auf's Centrum lösen sollte. Tiesler, ich, Klemm, Nydick, brachten bei Thieren verschiedene Reize auf die peripheren Nerven an. Mechanische, chemische etc. Quetschungen, Erschütterungen, Einnähen von Fäden in dieselben, Injectionen von solutio Fowleri, Caustica etc. Die Erfolge entsprachen nicht alle Mal den Erwartungen. Die positiven Ergebnisse von Erweichungen der Rückenmarkssubstanz, Abcsessen, die nach Läsion der peripheren Nerven manchmal constatirt worden, wurden anderen Momenten zugeschrieben, wie Mangel an Antiseptik, Metastasen durch eiternde Wunden, Resorption der angewandten chemisch nicht indifferenten Mittel etc.

Die Erfolglosigkeit des Experiments und die sowohl klinisch, als pathologo-anatomisch beobachteten Fälle von Ataxien, Paraplegien, Paralysen, Paresen cerebraler Nerven durch Polyneuritis bedingt, ohne die Centralorgane in Mitleidenschaft zu ziehen, mussten die Ueberzeugung begründen, dass der periphere Nerv keine Tendenz zur Propagation seiner Entzündung aufs Centrum besitze. Zur Stütze dieser Anschauung dienten die Experimente zum Studium der De- und Regeneration peripherer Nerven. Auch hier waren mechanische Insulte angewendet worden und man constatirte Degeneration der Nerven, die dem Waller-schen Gesetze entsprechend, peripherwärts strebte, central nur bis zur

Ranvier'schen Einschnürung gelangte. Bald wurde Degeneration trophischen und neuritischen Ursprungs fast identisch. Die Anschauung vom Widerstande des peripheren Nerven gegen Fortleitung seines entzündlichen Zustandes aufs Centrum wurde festgestellt und dominirt noch gegenwärtig in der Pathologie des Nervensystems. Die Frage, worauf solche Resistenz der peripheren Nerven beruhe, blieb ungelöst. In der Structur der peripheren Nerven kann wohl die Hemmung der Fortleitung eines irritativen Zustandes nicht liegen, da sie als centrifugale oder centripetale Leitungsbahnen mit den Centren in innigem Connexe stehen. In den Centralorganen begegnen wir pathologischen Processen, die nach verschiedenen Richtungen sich ausdehnen; so die Myelitis, die im Beginne circumscript, später diffus in die Länge und Quere sich verbreitet, die Hinterstrangsclerose, die amyotrophische Lateralsclerose und andere spinale pathologische Processe, die zu citiren ich für überflüssig erachte. Das Hinderniss für Fortpflanzung der Entzündung von den peripheren Nerven auf's Centrum, könnte in den bindegewebigen Hüllen der peripheren Nerven liegen: Schwann'scher Scheide, Peri-, Endoneurium etc. Die grob mechanischen Verletzungen der peripheren Nerven, die chemisch zerstörenden Substanzen, die bei der experimentellen Neuritis zur Anwendung kamen, mussten sowohl Bindegewebe als Nervensubstanz in Entzündung versetzen. Erstere in Wucherung gerathen, könnte bei nachheriger Retraction der Propagation des entzündlichen Reizes ein Hemmniss setzen. Bei Erneuerung der Versuche musste ich zu Substanzen greifen, die notorisch Degeneration der Nervenfasern bedingen. Ich wandte anfänglich den Schwefeläther an, der nach Arnozan die Nerven zum Zerfalle bringt und nach Erlangung positiver Resultate griff ich zur Kochsalzlösung.

Die Experimente sind vorläufig an 3 Kaninchen angestellt worden: Unter antiseptischen Cautelen wurden die Ischiadici entblösst. Bei Kaninchen 1 und 2 wurden sie 5 Minuten lang mit Schwefelätherspray berieselt, bei Kaninchen 3 kam eine eiskalte saturirte Kochsalzlösung zur Anwendung. Unter dem Einflusse der Narcose und der Verletzung bleiben die Thiere manchmal stundenlang unbeweglich. Die Motilität kommt bald zurück. In den ersten Tagen nach der Verletzung Munterkeit, Esslust gering, Fieber abwesend oder unbedeutende Temperaturerhöhung. Später vollständige Apyrexie und normales Verhalten. Die Untersuchung ergiebt Hyperästhesie an den unteren Extremitäten, die manchmal bis zur unteren Dorsalpartie sich verbreitet. Cutane und Sehnenreflexe erhöht. Nach verschieden langer Zeit, bei Kaninchen 1 nach 7 Wochen, bei 2 nach 35 Tagen, bei 3 schon nach 15 Tagen, ist Abnahme der Sensibilität zu constatiren, die später in Anästhesie umschlägt. Das Kniephänomen wird immer schwächer, verschwindet zuletzt gänzlich. Kaninchen 1 ging nach 8 Monaten mit natürlichem Tode ab und erst in den letzten 10 Tagen wurde Schwäche in den Beinen, Parese der Sphincteren beobachtet. Anfänglich lag das Thier im Winkel zusammengekauert, verschmähte die dargebotene Nahrung. Zum Laufen veranlasst, lief es ziemlich rasch, blieb aber bald mit gestreckten Extremitäten unbeweglich, lief aber bald wieder fort. Später kam es zu



vollständiger Lähmung der unteren Extremitäten, Harn und Koth gingen unwillkürlich ab und bald darauf fand man das Thier todt (25. December 1891). Die beiden letzten Kaninchen wurden nur 6—7 Wochen am Leben erhalten, getödtet, sofort secirt, frisch sowohl Rückenmark, als periphere Nerven theilweise mit Marchi'scher, theilweise mit Müller'scher Flüssigkeit behandelt. Nach Härtung in letzterer wurden sie mit Carmin oder Nigrosin tingirt. Manche Theile der peripheren Nerven kamen frisch in Osmiumsäure und nach 24 Stunden wurden Zupfpräparate angefertigt. Bei Kaninchen 3 war die Anästhesie an den Extremitäten und Lumbalpartien der Wirbelsäule hochgradiger als bei Kaninchen 2. Die Motilität aber, sowie auch alle andere Functionen blieben bis zu ihrem Lebensende ungestört.

Makroskopisch zeigen alle drei Ischiadici keine Abnormität. Nirgends Trübung, Schwellung, Verdickung wahrnehmbar. Farbe weiss, glänzend, Consistenz normal. Mikroskopisch in allen 3 Fällen parenchymatöse Degeneration vieler Fasern, beträchtliche Zahl derselben intact oder leicht pathologisch alterirt. Die Zahl der intacten Fasern geringer in den Fällen 1 und 3. Das Bild der Degeneration ist ein äusserst variabeles.

An mit Carmin tingirten Längsschnitten und Zupfpräparaten sieht man leichtere und schwere Grade der Degeneration. Nicht nur an verschiedenen Fasern, sondern an einer und derselben kann man manchmal alle Stadien der Degeneration constatiren. Bald ist der Axencylinder wenig tingirt, undifferenzirbar, Myelinscheide gequellt, trübe, stellenweise zerfallen; bald sind Axencylinder und Myelinscheide in grössere oder kleinere Fragmente zerfallen, streckenweise in Körnchen, Körnchenzellen, Fettkörnchen aufgelöst. An Querschnitten fallen Quellungen, Schrumpfungen der Fasern auf, grössere Distanz zwischen denselben; in den Interstitien bei Kaninchen 1 ein grobfaseriges Bindegewebe, bei Kaninchen 2 und 3 Bindegewebe geschwellt mit zahlreichen Kernen versehen. Auch hier mangelhafte Tinction der Axencylinder, schlecht tingirte nackte Axencylinder oder Zerfall sowohl der Axencylinder als der Myelinscheide, ähnlich wie bei den Längsschnitten und Zupfpräparaten. In den mit Osmiumsäure und Marchi'scher Flüssigkeit behandelten Theilen der peripheren Nerven sind dunkelgraue, gebräunte Fasern und solche untingirte, die mit schwarzen Tröpfchenkugeln imprägnirt sind, sichtbar. Unter den ersteren, die scheinbar normale Structur besitzen, sind solche, die totale oder partielle Zerklüftung darbieten, oder solche, deren Axencylinder und Myelinscheide ein undifferenzirbares Gebilde darstellen. Die ungebräunten, der nach Marchi behandelten Theile sind am hochgradigsten degenerirt: zahlreiche schwarze Kugeln, Zerfall in der ganzen Länge der Fasern oder an beschränkten Stellen; viele Fasern rosenkranzartig, Schrumpfungen, Ausbuchtungen abwechselnd; in letzteren zahllose geschwärzte Kugeln, ungefärbte Körnchen. Das Peri- und Endoneurium manifest gewuchert, stärker bei Kaninchen 1 ausgeprägt. Wellenförmig schlängelt sich das Bindegewebe um die Nervenfasern, an manchen Präparaten in mächtiger Stärke. Prägnant sichtbar ist diese Bindegewebswucherung an den Zupfpräparaten. Circulatorische Störungen in allen drei Fällen nicht wahrnehmbar. Nirgends Gefässdilatation, nirgends rothe, weisse Blutzellen, Hämorrhagien oder Pigmentschollen sichtbar.

Rückenmark.

Bei Kaninchen 1 und 2, an den von unten nach oben angelegten Querschnitten, makroskopisch keine Abnormität bemerkbar. Anders verhält es sich mit dem Rückenmark 3. Auf dünnen Mikrotomquerschnitten, nach Härtung in Marchi'scher Flüssigkeit, auf verschiedenen Schnitten der oberen Lumbalpartie, verschieden localisirte, meist rechtsseitige Degeneration sichtbar. Letztere manifestirt sich durch graue durchsichtige Substanz. Die Localisation derselben ist sehr verschieden. Manchmal Beschränkung der Degeneration nur auf die Peripherie des Rückenmarks, Ks, peripherer

Theil des PyS afficirt, alle anderen Theile von normalem Aussehen. Manchmal sind Ks, PyS, Vorderstränge befallen, PyV [1]), Goll'scher Strang, Keilstrang normal tingirt. An manchen Schnitten ist eine Rückenmarkshälfte, mit Ausnahme des Goll'schen Stranges, grau durchscheinend; an denselben Schnitten auch der PyV der anderen Hälfte mitergriffen, alle übrigen Theile gut tingirt. Manchmal, bei Degeneration fast der ganzen Rückenmarkshälfte, PyV derselben Seite, mediale Hälfte der Keilstränge verschont. Untere Dorsalpartie des Rückenmarks zeigt noch Spuren von Degeneration in verschiedenen Strängen, mittlere Dorsal- und Cervicalpartie makroskopisch unverändert. Querschnitte des Rückenmarks No. 1, mit Pikrocarmin tingirt, zeigen bei Vergrösserung (Ocular 3, Objectiv 7 oder 4, Immersion $^1/_{12}$ Leitz) starke pathologische Läsion der Lumbalpartie, deren Intensität in den höher gelegenen Partien immer mehr und mehr abnimmt. Ganz verschont ist aber kein einziger Faserstrang. Die Zahl der normalen Fasern in der Lumbalpartie ist eine ziemlich geringe. Durch Faserdefecte viele Lücken im Gesichtsfelde bemerkbar, selten ganz leer, die meisten von gewucherter Neuroglia mit Kernen gefüllt. Letztere erscheint bald als zierliches Netz feinster Fäserchen, die nach verschiedenen Richtungen streben, bald als grobfaseriges, wellenförmiges Bindegewebe, das bis zu den Septis verfolgbar ist und Gruppen von Nervenfasern einkapselt. Letztere zeigen bedeutenden Zerfall: Axencylinder gut tingirt, von normalem Umfange oder atrophisch, nackt oder von einem helleren Säumchen geschrumpfter Myelinscheide umgeben. Distanz zwischen ihnen beträchtlich. Nicht selten gut tingirte hypertrophische Axencylinder sichtbar, die durch gewucherte Neuroglia oder leere Räume von einander getrennt sind. Manchmal im Gesichtsfelde fein- und grobfaseriges Bindegewebe, hie und da vereinzelte zerstreut liegende atrophische Fasern. An Längsschnitten alle möglichen Stufen der Degeneration zu constatiren: atrophische, hypertrophische Axencylinder, nackt oder mit Spuren einer Myelinscheide, umgeben, Zerfall von Axencylinder und Myelinscheide und Umwandlung in Fragmente, Körnchen, Fettkörnchen etc.

Graue Substanz.

Mächtige Bindegewebszüge durchkreuzen die graue Substanz in verschiedenen Richtungen. In den Vorderhörnern und in der Clarke'schen Säule viele Zellen von normalem Aussehen, eine nicht geringe Zahl pathologisch alterirt. Tinction, Umfang normal, Fortsätze abwesend; Kern und Kernkörperchen schwer differenzirbar, oder Protoplasma schlecht tingirt, grobkörnig, Granula zerstreut liegend, Kern und Kernkörperchen äusserst prägnant, oder die ganze Zelle geschrumpft. Vorwaltend afficirt sind die Hinterhornzellen. Im Gesichtsfeld Lücken, die die Form einer Zelle besitzen, daneben solche, die deutliche Kerne und Kernkörperchen besitzen, ohne Spur von Protoplasma. Nicht selten in diesen Lücken eckige Gebilde wahrnehmbar, die als atrophische Zellen aufzufassen sind. Die Zahl der normalen Zellen recht gering. Die in die graue Substanz einstrahlenden Wurzelfasern zeigen schlechte Tinction der Axencylinder, seltener Zerfall, manche gut erhalten. Die motorischen Wurzelfasern in der Mehrzahl gut erhalten, seltener hie und da eine alterirte Wurzelfaser. Gefässe meistentheils verdickt, sclerosirt, seltener Dilatation derselben mit Austritt weisser Blutzellen in die Adventitialscheide und Umgebung.

Rückenmark des Kaninchen 2.

Härtung nach Marchi, Quer- und Längsschnitte. Letztere an den verschiedenen Fasersystemen einzeln vorgenommen. Ueberall Faserdegeneration in verschie-

1) Die Bezeichnung der Faserstränge ist der menschlichen Anatomie entlehnt. Unter PyV, der meistens nicht so tief hinabreicht, werden die Fasern, die die Fissura anterior begrenzen, gemeint. Die Pyramidenstränge sollen bei Nagethieren im centralen Theile der Hinterstränge localisirt sein.



dener Intensität und Ausdehnung. Auch hier ist die Lumbalpartie die Prädilectionsstelle für hochgradige pathologische Alteration. Die gebräunten machen die Minderzahl aus. Die schlecht tingirten, von schwärzlichen Kugeln durchsetzten Fasern bilden die Majorität. Unter ersteren viele gequellte Fasern mit hypertrophischen Axencylindern. Auch hier Faserdefecte bemerkbar, Neuroglia geschwellt, kernreich. In den höher gelegenen Rückenmarkspartien geringerer Faserdefect, grössere Zahl von intacten Fasern. Die schlecht tingirten Fasern zeigen starke Quellung, concentrische Schichtung, Conglomerate von Zerfallproducten, zahlreiche schwarze Kugeln, ungefärbte Körnchen. Abwesenheit von Axencylindern. Auf Längsschnitten bieten auch manche gebräunte Fasern pathologische Alterationen dar. Bald sind sie in reihenweise gelagerte Fragmente zerfallen, die eng aneinander geschlossen oder losgelöst, bei normal aussehender Myelinscheide und Axencylinder; bald zeigen sie an beschränkten Stellen Verschmälerungen, Ausbuchtungen und im weiteren Verlaufe Zerfall von Myelinscheide, Axencylinder und Umwandlung in geschwärzte Kugeln und ungefärbte Körnchen. Die schlecht tingirten Fasern zeichnen sich durch ihren hochgradigen Zerfall aus. Im Gesichtsfelde beträchtliche Zahl von schwarzen Kugeln, starke Faserquellung, segmentärer Zerfall der Myelinscheide und des Axencylinders, Degeneration in der ganzen Länge, Atrophie der Fasern mit Spuren von Myelinscheide.

Die graue Substanz des Kaninchens 2 unterscheidet sich von der No. 1 durch Abwesenheit grobfaserigen Bindegewebes. Neuroglia geschwellt, Gliakerne vermehrt. Vorderhornzellen, soviel über Qualität derselben bei Härtung nach Marchi sich urtheilen lässt, scheinbar, in der Mehrzahl, intact. Hie und da eine anormale Zelle. Hinterhornzellen, solche der Clarke'schen Säule, bieten ähnliche Bilder, wie bei Rückenmark 1. Die Degeneration der hinteren Wurzelfasern in der grauen Substanz ist prägnanter als in den Carminpräparaten. Auch hier noch intacte Fasern, die degenerirten sind in Fragmente zerfallen oder durch reihenweise gelagerte schwarze Kügelchen gekennzeichnet. Die vorderen Wurzelfasern geringer alterirt, die Mehrzahl intact.

Auf allen Längs- und Querschnitten Gefässe stark dilatirt, von Blut strotzend. Wandungen verdünnt, Adventitialraum, perivasculärer Raum mit weissen Blutzellen gefüllt. In letzterem rothe und weisse Blutzellen, die fern von den Gefässen im Gewebe liegen. Selten Gefäss mit verdickter Wandung, gewucherter Adventitia und verengtem Lumen.

Das Rückenmark des Kaninchens 3 bietet ähnliche Bilder, wie die vorigen. Eine Ausnahme machen die oben erwähnten verfärbten Stränge, die hochgradig destruirt sind. Auf Querschnitten, im Gesichtsfelde, enorme Zahl schwarzer Kugeln, von verschiedenen Dimensionen, manchmal in solcher Menge, dass sie die Structur des Gewebes verdecken. Die Zahl der gebräunten Fasern ist im Allgemeinen eine recht geringe, aber verschieden in den verschiedenen degenerirten Strängen. Bald sind sie enorm gequellt, Axencylinder hypertrophisch, verzerrt, normal tingirt oder gelblich verfärbt, Contouren verwischt; bald sind sie geschrumpft, Myelinscheide unvollkommen tingirt, Axencylinder normal oder verfärbt. An vielen Stellen Faserdefect, grosse Zwischenräume, in denen ein feines Netz von Gliafasern mit kleinen, gelblich verfärbten, nackten Axencylindern und solchen, die mit Spuren von Myelinscheide umgeben sind. Die schlecht tingirten Fasern machen die Majorität aus, sie sind von zahllosen schwarzen Kugeln durchsetzt. Viele Fasern colossal gequellt, Axencylinder verschwunden oder in die kleinsten Körnchen zerfallen. Nicht selten Lücken, in denen weder Myelinscheide, noch Axencylinder wahrnehmbar, statt ihrer Conglomerate von Körnchen und geschwärzten Kugeln. Die Wurzelfasern sind bei Kaninchen 3 stärker degenerirt als bei 1 und 2. Vorwaltend afficirt sind die hinteren, weniger die vorderen Wurzelfasern. Auch ist die Gefässläsion stärker ausgesprochen als bei Rückenmark 1 und 2.



Die vorliegenden experimentellen Ergebnisse zeigen unzweideutig den Uebergang degenerativer Neuritis aufs Rückenmark. Resumiren wir die histologischen Befunde, so finden wir: parenchymatöse Neuritis, Schwellung des Bindegewebes ohne vasculäre Alteration, intacte Fasern mit degenerirten abwechselnd, ascendirende Degeneration längs der Nervenstämme, Uebergreifen, vorwaltend auf die dorsalen Wurzelfasern, Hinterhornzellen, Clarke'schen Säulen, im geringeren Grade auf die ventralen Wurzelfasern und Vorderhornzellen. Ausdehnung der Degeneration in variabler Intensität auf alle Fasersysteme, am stärksten die Destruction in der Lumbalpartie, progressive Abnahme derselben in den proximalen Rückenmarkspartien, intacte oder kaum lädirte Fasern, mit schwach und stark degenerirten abwechselnd, starke Betheiligung der Neuroglia in verschiedenem Grade, je nach dem Stadium, in dem das Rückenmark zur Autopsie gekommen. Sclerose des Bindegewebes und der Gefässe im Rückenmarke 1, Dilatation der Gefässe mit Emigration rother und weisser Blutzellen im Rückenmarke 2 und 3. Da bei Kaninchen 1 und 2 der Schwefeläther zur Anwendung kam, so könnte leicht die Vermuthung auftauchen, dass die Rückenmarksläsion von dem diffusiblen Schwefeläther abhängig sei. Anders verhält es sich mit Kaninchen 3, bei dem der Ischiadicus einer eiskalten saturirten Kochsalzlösung unterworfen war, und hier zeigte das Rückenmark stärkere Läsion als in den vorher erwähnten Fällen. In allen diesen Fällen ist die Ascension der Degeneration, trotz dem Waller'schen Gesetze, ganz evident. Ob auch eine Descension derselben stattgefunden hat, ist noch fraglich, da die Terminalverästelungen der Ischiadici leider nicht untersucht wurden. Das makroskopische Aussehen der Muskeln zeigte keine Abnormität, weder Atrophie noch Motilitätsstörung sind bei Kaninchen 2 und 3 constatirt worden. Bei Kaninchen 1 manifestirte sich vor dem Lebensende eine Paralyse spinalen Ursprungs. Die Intactheit der Motilität bei den Versuchsthieren, trotz degenerativer Alteration vieler motorischen Rückenmarkspartien, vorwaltend bei Kaninchen 3, kann durch Intactbleiben vieler Fasern, motorischer Ganglienzellen und Wurzelfasern erklärt werden. Die unilaterale Verfärbung im Rückenmarke 3 könnte vielleicht durch stärkeren Strahl der eiskalten Flüssigkeit auf den Ischiadicus einer Seite erklärt werden. Die Sensibilitätsstörung entsprach intra vitam der stärkeren Läsion der sensiblen Rückenmarkshälfte. Wenn auch mit grosser Reserve aus den experimentellen Ergebnissen auf die menschliche Pathologie anwendbare Schlüsse gezogen werden dürfen, ist doch die Identität des pathologischen Substrats bei Mensch und Thier, die zur Vermuthung berechtigt, dass auch beim Menschen manchmal die degenerative Neuritis auf's Rückenmark übergehe. Auf Grund dieser Annahme werden wir die räthselhaften Fälle von Ataxie bei Alcoholneuritis, Diphterie, die ohne oder mit geringer Motilitätsstörung auftreten, durch continuir-



liches Fortkriechen oder Ueberspringen der Degeneration aufs Rückenmark erklären. Wir werden hiemit der Hypothese von exclusivem Befallenwerden peripherer sensibler Nervenfasern enthoben und der Nothwendigkeit, bei objectiv ungestörter Sensibilität auf Ausfall von Leitungsfasern für unbewusste Empfindungen der tieferen Gelenktheile zu recuriren. Durch Uebergang der Degeneration aufs Centrum werden die spinalen Localisationstypen der Polyneuritis leicht erklärlich, ebenso die von Manchen constatirten Alterationen der Vorderhornzellen bei schwerer Neuritis, die bis jetzt als unwesentlich betrachtet worden. Die schwere Differenzirung der Degeneration trophischen und neuritischen Ursprungs hat manche Autoren veranlasst, bei Alteration der Vorderhornganglien die periphere Läsion als secundäre Degeneration aufzufassen. Erb glaubt sogar, dass eine functionelle Störung der Vorderhornganglien, ohne Vermittelung der Waller'schen Vorderwurzeldegeneration, eine descendirende Degeneration im peripheren Nerven hervorrufen könne. Möglich und wahrscheinlich ist in manchen Fällen der primäre Effect in der Peripherie, der secundäre im Centrum. Ein Ueberspringen der Affection von einer Stelle des peripheren Nerven auf die zweite, ist längst bekannt: Neuritis disseminata migrans. Gegenwärtig habe ich ein Uebergreifen aufs Rückenmark nachgewiesen. Zur Bestätigung meiner experimentellen Ergebnisse dienen die zahlreichen Beobachtungen pathologischer Läsionen des Rückenmarks nach Amputationen und experimenteller Durchschneidung peripherer Nerven. Die nach diesen Eingriffen constatirten Atrophien localisirten sich bald ausschliesslich in den Hintersträngen, bald nur in den Vordersträngen oder Vorderseitensträngen. In der grauen Substanz beobachtete man bald exclusives Befallenwerden der Hinterhörner, bald nur der Vorderhörner, bald beider gleichseitig. Zur Rettung des Waller'schen Gesetzes mussten diese Affectionen als Atrophien aufgefasst werden. Auf Grund eigener Untersuchungen und sorgfältiger Analyse aller aus der Literatur bekannten Fälle von Atrophien nach Amputationen und Durchschneidung peripherer Nerven kommt Marinesco[1]) zum Schlusse, dass die Alterationen des centralen Segmentes und der centralen Rückenmarkstheile anatomisch in Nichts von der Waller'schen Degeneration des peripheren Nervenstückes sich unterscheiden. Das Waller'sche Gesetz steht zwar nach Unger et Münzer unerschütterlich fest, die degenerative Neuritis aber scheint sich nicht alle Mal diesem Gesetze unterwerfen zu wollen. Bestätigende positive Ergebnisse erlangte Darkschewitz[1]), seine Abhandlung „Ueber Veränderungen im centralen Abschnitte eines motorischen Nerven bei Verletzung des peripheren Abschnittes" kam mir nach Erlangung posi-

1) Neurol. Centralblatt. 1892.

tiver Resultate bei Kaninchen 1 zu Gesichte. Zu ähnlichen Resultaten kam jüngst Meschajew[1]).

In der letzten Zeit ist von einem namhaften Forscher eine Schwenkung zur Seite der Peripherie gemacht worden. Die Poliomyelitis anterior, die zur ausschliesslichen Domäne der centralen Affectionen gehörte, wird nach Strümpel durch dieselbe nErreger, sowohl von der Peripherie als von den Vorderhornganglien, in Angriff genommen. Ob nicht hier eine rapide Migration von der Peripherie aufs Centrum stattfindet, muss einstweilen dahingestellt bleiben.[2]) Allenfalls wird die insufficiente Aetiologie der Rückenmarkskrankheiten wahrscheinlich künftighin durch Noxen, die auf die peripheren Nerven einwirken, ihre Ergänzung finden. Das Refrigerium, das in der Pathogenese der Spinalaffectionen eine hervorragende Rolle spielt, kann nur auf vasomotorischem Wege seinen perniciösen Einfluss ausüben. Directe Einwirkung aufs Centrum muss negirt werden, da, nach von mir nicht veröffentlichten Versuchen an Thieren, stundenlange Eisapplication auf die Wirbelsäule im Verlaufe mehrerer Tage zwar Temperatursenkung im Rectum und Gliederstarre zur Folge hatte, Rückenmarksaffectionen aber nicht constatirt wurden.

Zu den aus der Peripherie ausgehenden Reflexen aufs vasomotorische Centrum wird auch Propagation neuritischer Vorgänge aufs Rückenmark zuzuzählen sein.

1) Neurol. Centralblatt. 1893.

2) Durch Migration, in acutem Schube von der Peripherie aufs Centrum, erklärt Leyden das Zustandekommen der Landry'schen Paralyse. Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. XXIV. H. 1 u. 2.

V.

(Aus der Klinik des Herrn Geh.-Rath Gerhardt.)

Untersuchungen über den Stoffwechsel während der Menstruation.

Von

Dr. Theodor Schrader.

Der für das Leben des geschlechtsreifen Weibes so bedeutungsvolle Vorgang der Menstruation hat bekanntermaassen eine Fülle von anatomischen, physiologischen und klinischen Untersuchungen und eine fast noch grössere Menge von mehr oder weniger begründeten theoretischen Erörterungen hervorgerufen. Soweit mir die umfangreiche Literatur bekannt geworden ist, befindet sich jedoch unter allen diesen Untersuchungen nicht eine, welche sich mit dem Einfluss der Menstruation auf den Eiweissumsatz des Körpers befasst hätte. Es wäre aber um so mehr am Platze gewesen, dieser recht nahe liegenden Frage besondere Aufmerksamkeit zu schenken, als sich herausgestellt hatte, dass bei weiblichen Thieren sexuelle Vorgänge den Eiweissumsatz beeinflussen[1]); auch stossen wir in der Literatur auf vereinzelte gelegentliche Angaben, welche die Vermuthung wachrufen, dass bei der Menstruation des menschlichen Weibes gleichfalls gewisse Störungen im Gange der Eiweisszersetzung vorkommen.

Für andere Vorgänge im Geschlechtsleben des Weibes, für Geburt und Wochenbett, liegen etwas reichlicher Mittheilungen über den Stoffwechsel vor. Zwar beschränken sich dieselben mit einer gewissen gleichmässigen Lückenhaftigkeit auf Titrirungen von Harnstoff nebst Phosphaten und Chloriden nach zum Theil veralteten und ungenauen Methoden und verabsäumen die Analyse von Nahrung und Koth; dennoch bieten sie auch in dieser unvollkommenen Form einige interessante Beobachtungen, von denen es höchst wünschenswerth wäre, dass sie durch vollständigere Nachuntersuchungen ergänzt und zu

1) Vergl. hierzu v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. S. 135—138.



einwandsfreien Thatsachen erhoben würden. So fand Kleinwächter[1]), dass im Wochenbett die Harnstoffabgabe sich nach der jedesmal gewonnenen Höhe des Geschlechtslebens richte und nicht nach der Höhe des erreichten Lebensalters; bei dem so verschiedenen Eintritt der Höhe der Geschlechtsreife brauchen ja die beiden nicht unbedingt zusammenzufallen. Des weiteren erklärte er eine von ihm während der ersten sechs Wochenbettstage gefundene Steigerung der Harnstoffausscheidung durch die Einschmelzung der Eiweisskörper des sich verkleinernden puerperalen Uterus[2]), die spätere Abnahme des Harnstoffs durch die jenen Zuwachs übercompensirende Abgabe von Stickstoff an die Milch. Da Nahrungs- und Kothanalysen fehlen, so lässt sich die Berechtigung dieses Schlusses nicht controliren und namentlich nicht entscheiden, ob das aufgedeckte Verhalten der Stickstoffausfuhr nicht schon dadurch zu erklären sei, dass die betreffenden Versuchspersonen aus einer eiweissreicheren Diät während der Schwangerschaft in die knappere Wöchnerinnenkost einer öffentlichen Gebäranstalt[3]) übertraten. Auch die Monographie Winckel's[4]) kann wegen derselben Mängel es nur bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich machen, dass im Wochenbett ein verstärkter Eiweissumsatz bestehe. Das Gleiche gilt für die Arbeit von Grammatikati[5]), welcher erst nach eingetretener stärkerer Milchabsonderung eine grössere Stickstoffausscheidung fand und diese während 3—4, selten 5 Tagen nachweisen konnte. Grammatikati nimmt an, dass das Stillen, wie ja die Entstehung der Subinvolutio uteri zeige, die Involution des Uterus beeinflusse und so im Sinne Kleinwächter's die Stickstoffausscheidung steigere.

Diese Beobachtungen sind gewiss interessant und die ihnen gewidmeten Arbeiten verdienstvoll. Aber sie sind nur als Einleitung in ein genaueres Studium dieser Seite des Stoffwechsels zu betrachten. Denn die Frage, auf welche es ankommt, lautet, ob in Schwangerschaft und Wochenbett ausser der Kostordnung noch andere Kräfte im Körper wirksam sind, welche die Grösse der Eiweisszersetzung hemmend oder verstärkend

---

1) Das Verhalten des Harns im normalen Wochenbett. Archiv für Gynäkologie. Bd. IX. S. 370—395. 1876.

2) Vergl. hierzu Fischel, Ueber puerperale Peptonurie. Archiv für Gynäkol. Bd. XXIV. S. 400. 1884 — und Neue Untersuchungen über den Peptongehalt der Lochien. Archiv für Gynäkologie. Bd. XXVI. S. 120. 1885.

3) Vergl. hierzu auch Klemmer, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Wöchnerinnen und die zweckmässigste Diät derselben. In Winckel, Berichte und Studien. Bd. II. 155—186.

4) Studien über den Stoffwechsel bei der Geburt und im Wochenbett. Rostock 1865.

5) Ueber die Schwankungen der Stickstoffbestandtheile des Harns in den ersten Tagen des Wochenbettes. Centralblatt für Gynäkologie. Bd. VIII. No. 23. 1884.

beeinflussen. Diese Frage lässt sich bei dem gänzlichen Mangel von Angaben über die Kost in der Schlussperiode der Schwangerschaft und über Menge und Zusammensetzung von Nahrung und Koth im Wochenbett aus den Arbeiten der obigen Autoren schlechterdings nicht beantworten.

Noch dürftiger sind in der Literatur Mittheilungen über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Menstruation vertreten. Zwar hat Jacobi[1]), deren viel citirte Arbeit mir leider im Original nicht zugängig war, in der Mehrzahl ihrer Fälle eine sich über wenige Tage erstreckende, prämenstruale Steigerung der Harnstoffausscheidung aufgefunden und Stephenson[2]), welcher die Resultate seiner Nachprüfungen im Sinne Goodman's zu deuten suchte, hat die Unabhängigkeit der Harnstoffcurve von der Temperaturcurve hervorgehoben; beiden Arbeiten fehlen jedoch die unerlässlichen Angaben über Kost und Fäces. Derselbe Einwand lässt sich gegen die Behauptung Rabuteau's[3]) erheben, dass sich während der Regel die Harnstoffausscheidung um 20 pCt. vermindere. Goodman[4]) endlich, der neuere Begründer der Anschauung von der Wellenbewegung des Spieles sämmtlicher Lebensfunctionen im allgemeinen und der Menstruation im besonderen, sowie Reinl[5]), welcher aus der Hegar'schen Klinik höchst sorgfältige Temperaturmessungen in gleicher Weise wie Goodman und Stephenson verwerthete, berühren die Frage des Einflusses des Menstruationsprocesses auf den Stoffwechsel nur andeutungsweise.

Bei den zahlreichen Stoffwechseluntersuchungen, welche im Laufe der letzten Jahre an der II. medicinischen Universitätsklinik der Berliner Charité durch von Noorden und seine Schüler in den verschiedensten Fragestellungen vorgenommen wurden, war es von Noorden[6]) aufgefallen, dass bei den meist aus Frauen bestehenden Versuchspersonen bisweilen Abänderungen der Stickstoffausscheidung sich geltend machten, welche um die Zeit der Menstruation auftraten und weder durch äussere Zufälligkeiten noch durch die Versuchsanordnung zu erklären waren, so dass es nahe lag, dieselben mit den Katamenien in einen ursächlichen

---

1) The question of rest for women during menstruation. London 1878.

2) On the menstrual wave. Amer. Journ. of Obstetrics etc. Vol. XV. No. 2. 1882.

3) Gaz. hebd. de Paris. Juli 1870. — Maly's Jahresber. 1872.

4) The cyclical theory of menstruation. Amer. Journ. of Obstetrics etc. Vol. XI. No. 4. 1878.

5) Die Wellenbewegung der Lebensprocesse des Weibes. Volkmann's Samml. No. 243.

6) Alkohol als Sparmittel für Eiweiss unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen. Berliner klin. Wochenschrift. 1891. No. 23.

Zusammenhang zu bringen. Herr Professor von Noorden hatte die Liebenswürdigkeit, mir die weitere Bearbeitung dieser Frage zu übertragen und mir während derselben andauernd mit Rath und That auf's beste zur Seite zu stehen. Als Versuchspersonen dienten Kranke, welche als Reconvalescentinnen von Gelenkrheumatismen auf eine langdauernde Bettruhe angewiesen waren und bei denen Abnormitäten der Sexualorgane nicht nachweisbar waren. Alle waren regelmässig menstruirt und wurde der mit allen Cautelen in der üblichen Weise[1]) angestellte Versuch 5—6 Tage vor dem erwarteten Erscheinen der Regel eingeleitet. Leider postponirten — vielleicht schon wegen der andauernden Bettruhe — mehrmals die Menses in auffälliger Weise, so dass sich die einzelnen Stoffwechselversuche ungewöhnlich in die Länge zogen, bis zur Dauer von vollen 3 Wochen. Natürlich wurde hierdurch die genaue Controle der Versuchspersonen etwas erschwert und so kamen bei zweien von den vier Untersuchungen, welche ich während meiner nur kurz bemessenen Volontairarztzeit auf der II. medicin. Klinik anstellen konnte, zu meinem lebhaften Bedauern Unregelmässigkeiten gelegentlich einer nächtlichen Harn- resp. Kothentleerung vor, sodass diese beiden Versuche vor der Zeit abgebrochen werden mussten. Zu umso grösserem Danke bin ich daher Herrn Professor von Noorden verpflichtet, welcher mir vier weitere Untersuchungsreihen, in denen sich ihm und zweien seiner Schüler bei ganz anders gerichteter Fragestellung menstruale Störungen der Stickstoffabgabe dargeboten hatten, zur Mitverwerthung in dieser Veröffentlichung überliess.

Im nachfolgenden möchte ich nun von diesen sechs Versuchen zunächst die jedesmaligen Einzelangaben und Tabellen der weiteren Besprechung der in ihnen zu Tage getretenen Erscheinungen vorausschicken.

I.

Clara B., 17jähriges Dienstmädchen, Virgo intacta. Reconvalescentin von acutem Gelenkrheumatismus; seit dem 10. Juli 1891 alle Antirheumatica, seit dem 13. Juli Kalium nitricum ausgesetzt. Leichte Mitralinsufficienz. Urin ohne pathologische Bestandtheile. Menses seit dem 14. Lebensjahr, reichlich und schmerzlos, 4—5tägig, regelmässig; zuletzt vom 16.—19. Juni. Am 14. Juli wurde der nachstehend näher beschriebene Stoffwechselversuch eingeleitet; da aber erst am 31. Juli die diesmal sich nur über 3 Tage erstreckende Regel auftrat, berücksichtige ich aus der Vorperiode nur die 6 den Menses vorhergehenden Tage.

1) Vgl. v. Noorden, Grundriss einer Methodik der Stoffwechsel-Untersuchungen. Berlin 1892. (Während der Menstruationstage wurde das dem Urin beigemengte Blut — sofern die betr. Personen nicht katheterisirt wurden — durch Sieden und Essigsäurezusatz ausgefällt, filtrirt; der durch das Verdampfen entstandene Verlust der vorher abgemessenen Harnmenge durch destillirtes Wasser wieder ausgeglichen und dann erst die betr. Analysen vorgenommen.)

Körpergewicht am 21. Juli 1891 56,0 kg.
„ „ 23. „ „ 55,5 „
„ „ 31. „ „ 53,5 „

Ueber die Einnahme, die Nahrung, geben die folgenden beiden Tabellen Aufschluss, von denen die erste die an jedem einzelnen Tage genossenen Nahrungsmittel in Gramm aufführt, während die andere den in Betracht kommenden Werth derselben für jeden Versuchstag ausweist.

A. Kost-Uebersicht (in g).

1891.	Schabefleisch.	Butter.	Weissbrod.	Graubrod.	Hühnereier ohne Schale.	Kaffee.	Suppe.	Selters.	Salz.
25. Juli	130	100	125	150	75	600	600	560	
26. „	135	100	135	150	80	600	600	560	
27. „	137	100	136	150	78	600	600	560	20
28. „	135	100	135	150	78	600	600	560	
29. „	127	100	137	150	70	600	600	560	
30. „	128	100	137	150	76	600	600	560	
31. „	*125*	*100*	*135*	*150*	*78*	*600*	*600*	*560*	
1. August	*133*	*100*	*140*	*150*	*76*	*600*	*600*	*560*	*20*
2. „	*142*	*100*	*140*	*150*	*76*	*600*	*600*	*560*	
3. „	152	100	137	150	79	600	600	560	

B. Kost-Werth (in g).

1891.	Trocken-substanz.	Gesammt-N	Fett.	Kohlen-hydrate.	Wasser.*)	Calorien.
25. Juli	389,8	10,41	106,59	184,25	1950	2013
26. „	399,5	10,82	107,28	190,25	1960	2055
27. „	400,2	10,85	107,09	190,85	1960	2057
28. „	399,0	10,77	107,07	190,25	1960	2052
29. „	396,4	10,35	106,14	191,45	1950	2047
30. „	398,2	10,52	106,81	191,75	1950	2049
31. „	*396,6*	*10,43*	*106,98*	*190,25*	*1950*	*2042*
1. August	*401,6*	*10,73*	*106,88*	*193,25*	*1960*	*2061*
2. „	*403,5*	*11,03*	*106,96*	*193,25*	*1960*	*2070*
3. „	404,8	11,40	107,35	191,75	1970	2076

*) Der Wassergehalt der festen Nahrungsmittel ist in den Zahlen eingeschlossen.

Diesen gegenüber veranschaulicht die dritte Tabelle die Ausgaben des Organismus in Urin und Koth. Ausser dem für unsere Zwecke am meisten in Betracht kommenden Stickstoff sind im Harn noch Phosphate und Chloride als Nebenbestimmungen beigegeben. Der Koth ist in diesem wie im folgenden Versuch für die eigentliche Menstruationszeit und für die Vorperiode gesondert abgegrenzt worden.

C. Ausgaben (in g).

1891.	Urin					Koth	
	Menge.	Specif. Gewicht.	N	P_2O_5	NaCl	N	Fett.
25. Juli	1780	1013	10,27	1,97	15,3	1,314	nicht bestimmt.
26. „	1830	1013	11,17	2,02	14,7	1,314	
27. „	1600	1015	9,99	1,94	13,4	1,314	
28. „	1850	1013	9,63	1,66	17,3	1,314	
29. „	1300	1016	9,54	1,84	11,2	1,314	
30. „	1740	1014	9,50	2,03	17,1	1,314	
31. „	*1600*	*1015*	*9,05*	*1,91*	*16,1*	*0,726*	
1. August	*1525*	*1014*	*8,30*	*1,74*	*10,6*	*0,726*	
2. „	*1670*	*1013*	*9,87*	*2,06*	*14,2*	*0,726*	
3. „	1335	1015	9,76	1,69	12,5	—	

Hieraus ergiebt sich schliesslich für diesen Versuch nachstehende

D. Vergleichstabelle.

1891.	N der Nahrung.	N im Urin und Koth.	N-Bilanz.
25. Juli	10,41	11,58	— 1,17
26. „	10,82	12,48	— 1,66
27. „	10,85	11,30	— 0,45
28. „	10,77	10,95	— 0,18
29. „	10,35	10,85	— 0,50
30. „	10,52	10,81	— 0,29
31. „	*10,43*	*9,77*	*+ 0,66*
1. August	*10,73*	*9,02*	*+ 1,70*
2. „	*11,03*	*10,59*	*+ 0,44*
3. „	11,40	(10,48)*)	(+ 0,92)

*) Die Klammer bedeutet, dass an diesem Tage der Koth nicht untersucht wurde, sondern der an den vorhergehenden Tagen gefundene Werth eingesetzt worden ist.

II.

A. Behrendt, 19 Jahre alte Kellnerin, mit reichlich entwickeltem Panniculus, leidet an einem äusserst hartnäckigen Gelenkrheumatismus[1]). Der bei ihr angestellte Stoffwechselversuch erstreckte sich über die Zeit vom 21. Januar bis 1. Februar 1892 und wich in Sonderheit dadurch von dem unter I. geschilderten ab, dass sie an jedem der einzelnen Versuchstage genau die gleiche Kost zu sich nahm. Während des Versuchs keine differente Arzneimittel.

Die Menses traten vom 27. Januar bis 1. Februar 1892 in beträchtlicher Stärke auf, so dass von den 12 Versuchstagen die eine Hälfte auf die prämenstruale, die andere auf die Menstruationszeit fällt.

1) Vergl. den Auszug aus der Krankengeschichte bei v. Noorden, Ueber den Verlauf des acuten Gelenkrheumatismus in Schwangerschaft und Wochenbett. Charité-Annalen. Jahrg. XVII.

A. Einnahmen (in g).

Täglich:	Menge.	Trocken-substanz.	Gesammt-N.	Fett.	Kohlehydrate.	Alkohol.	Wasser.	Calorien.
Reis (enthülst)	250	217,5	2,75	2,25	193,7	—	32,5	855
Butter	60	52,8	0,06	52,20	0,3	—	7,2	488
Cacao	25	23,7	0,77	7,90	10,0	—	1,3	134
Salz	15	—	—	—	—	—	—	—
Zucker	50	—	—	—	50,0	—	—	205
Weissbrod	80	57,6	1,04	0,80	48,0	—	22,4	233
Schabefleisch	175	42,0	5,95	1,57	—	—	133,0	167
Suppe	500	45,0	0,35	7,50	25,0	—	455,0	170
Wein	150	12,0	0,06	—	1,1	12,0	152,0*)	—
Selters	560	—	—	—	—	—	560,0	—
Wasser (zum Reiskochen)	500	—	—	—	—	—	500,0	—
Summa		450,6	10,98	72,22	328,1	12,0	1863,4	2252

*) Diese Zahl ergiebt sich aus der Mitberechnung des Wassers, welches aus 12 g Alkohol im Körper entsteht.

B. Ausgaben (in g).

1892.	Urin			Koth	
	Menge.	Spec. Gew.	N	N	Fett.
21. Januar	1620	1016	6,82	1,76	nicht bestimmt.
22. „	1420	1017	7,16	1,76	
23. „	1550	1017	8,94	1,76	
24. „	1700	1017	9,81	1,76	
25. „	1490	1019	8,26	1,76	
26. „	1740	1016	9,84	1,76	
27. „	*1550*	*1019*	*7,29*	*1,19*	
28. „	*1260*	*1020*	*7,48*	*1,19*	
29. „	*1600*	*1016*	*8,06*	*1,19*	
30. „	*1600*	*1017*	*7,44*	*1,19*	
31. „	*1070*	*1024*	*7,55*	*1,19*	
1. Februar	*1050*	*1024*	*7,59*	*1,19*	

C. Vergleichstabelle s. S. 79.

III.

B. Leest[1]), 20jährige Arbeiterin, hereditär nicht belastet; im 4. Lebensmonat Blattern. Menstruirt seit dem 15. Lebensjahr, unregelmässig, 14tägig bis 3wöchentlich, erst sehr profus, dann seit den letzten zwei Jahren weniger reichlich. Seit

1) Dieser Versuch ist zu anderem Zwecke und unter Beifügung aller analytischen Details von Lipman-Wulf veröffentlicht worden. Cf. dessen Arbeit „Ueber Eiweisszersetzung bei Chlorose“ in v. Noorden's Beiträge z. Lehre v. Stoffwechsel d. gesunden u. kranken Menschen. Heft I. S. 24. Berlin 1892.



C. Vergleichstabelle (zu Fall II.).

1892.	N der Nahrung.	N im Urin und Koth.	N-Bilanz.
21. Januar	10,98	8,58	+ 2,40
22. „	10,98	8,92	+ 2,06
23. „	10,98	10,70	+ 0,28
24. „	10,98	11,57	— 0,59
25. „	10,98	10,02	+ 0,96
26. „	10,98	11,60	— 0,62
27. „	*10,98*	*8,48*	*+ 2,50*
28. „	*10,98*	*8,67*	*+ 2,31*
29. „	*10,98*	*9,25*	*+ 1,73*
30. „	*10,98*	*8,63*	*+ 2,35*
31. „	*10.98*	*8,74*	*+ 2,24*
1. Februar	*10,98*	*8,78*	*+ 2,20*

Weihnachten 1890 Mattigkeit und Schwäche, Herzklopfen, Schwindelanfälle und Luftmangel, Schlechterwerden des Appetits, abendliches Schwellen der Füsse. Deshalb vom 28. März bis 6. Juni 1891 Charité-Behandlung; damals fanden sich 2,5 bis 3,2 Millionen rother Blutkörperchen im Cubikmillimeter, das Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 113—500.

Am 17. October 1891 erneute Aufnahme wegen Chlorose. Ziemlich grosse Person mit gut entwickeltem Knochenbau, wohl entwickelter Muskulatur und reichlichem Fettpolster. Haut und sichtbare Schleimhäute anämisch. Am Hals deutliches Leukoderm; starkes Defluvium capillitii. Im Nacken mehrere kleine indolente Lymphome. Am Hals und an der Cruralis laute Nonnengeräusche; über allen Ostien systolisches Geräusch. Keine Oedeme.

Körpergewicht am 27. November 1891 60,5 kg.
„ „ 5. December „ 62,0 „

Am 27. November 1891 trat Pat. in einen neuntägigen Stoffwechselversuch ein; am 1. December erschien die Regel und hielt bis zum 5. December an.

Der Koth wurde in 2 Reihen gesammelt, von denen die eine die prämenstruale Zeit und den ersten Tag der Menses umschloss, die andere auf die späteren Tage der Menses entfiel.

A. Einnahmen (in g).

1891.	Trocken-substanz.	N	Fett.	Kohle-hydrate.	Alko-hol.	Wasser.	Calorien.
27. November	477,1	12,86	93,03	241,6	7,5	2318	2185
28. „	487,9	12,87	95,18	250,6	7,5	2322	2242
29. „	473,5	12,57	94,68	238,6	7,5	2317	2181
30. „	487,9	12,72	91,88	250,6	7,5	2322	2208
1. December	*487,9*	*12,93*	*93,48*	*250,6*	*7,5*	*2322*	*2228*
2. „	*485,0*	*13,15*	*96,42*	*253,0*	*7,5*	*2329*	*2271*
3. „	*485,7*	*13,27*	*94,03*	*253,6*	*7,5*	*2329*	*2254*
4. „	*487,9*	*12,98*	*93,88*	*250,6*	*7,5*	*2322*	*2233*
5. „	*498,7*	*13,01*	*94,13*	*259,6*	*7,5*	*2326*	*2273*



B. Ausgaben (in g).

1891.	Urin					Koth	
	Menge.	Spec. Gew.	N	P_2O_5	Na Cl	N	Fett.
27. November	1650	1014	13,91	2,95	16,4	1,17	5,1
28. "	2070	1013	12,17	2,57	19,6	1,17	5,1
29. "	1430	1014	9,05	1,63	12,6	1,17	5,1
30. "	1880	1014	11,38	3,25	14,2	1,17	5,1
1. December	*1400*	*1014*	*11,05*	*2,63*	*15,4*	*1,17*	*5,1*
2. "	*1750*	*1014*	*11,66*	*3,08*	*12,7*	*0,96*	*7,7*
3. "	*2400*	*1012*	*10,62*	*2,40*	*18,2*	*0,96*	*7,7*
4. "	*1470*	*1014*	*10,21*	*2,50*	*12,0*	*0,96*	*7,7*
5. "	*1950*	*1011*	*10,16*	*2,67*	*17,8*	*0,96*	*7,7*

C. Vergleichstabelle.

1891.	N der Nahrung.	N im Harn und Koth.	N-Bilanz.
27. November	12,86	15,08	— 2,22
28. "	12,87	13,34	— 0,47
29. "	12,57	10,22	+ 2,35
30. "	12,72	12,55	+ 0,17
1. December	*12,93*	*12,22*	*+ 0,71*
2. "	*13,15*	*12,62*	*+ 0,53*
3. "	*13,27*	*11,58*	*+ 1,69*
4. "	*12,98*	*11,17*	*+ 1,81*
5. "	*13,01*	*11,12*	*+ 1,89*

IV.

R. Krause [1]), 35 Jahre alt, ausserordentlich fettleibig, Reconvalescentin von leichtem Gelenkrheumatismus. Körpergewicht 80 kg. Menses stets regelmässig. Der Versuch, vom 10. März bis 1. April 1891 zu anderen Zwecken unternommen, schloss eine zweitägige Menstruationsperiode (am 17. und 18. März) ein. Indessen wurde vom 19. März an aus anderen Gründen die Diät so wesentlich geändert, dass gleichmässige Versuchsbedingungen nicht mehr bestanden und ich mich daher auf einen Bericht über die 7 tägige Vorperiode und die 2 tägige Menstruationszeit beschränke. Dieser für unsere Arbeit massgebenden Eintheilung des ganzen Versuchs entspricht leider die Kothabgrenzung nicht; der Koth der beiden letzten prämenstrualen Tage und der beiden Menstruationstage war vereinigt worden, so dass wir nicht genau wissen, wieviel Stickstoff und Fett an den Menstruationstagen selbst im Koth abgeschieden worden ist.

Während des Versuchs bestand die Ordination anfangs aus Saturatio citrica und 0,5 Antipyrin pro die; letzteres wurde vom 15. März an fortgelassen.

1) Noch nicht veröffentlichter Versuch v. Noorden's, welcher später mit allen Einzelangaben publicirt werden soll.



1891	Calorien-werth der Nahrung.	N der Kost.	N im Urin.	N im Koth.	Fett*) im Koth.	N im Urin und Koth.	N-Bilanz.
10. März		17,21	14,57	1,86	5,2	16,43	+ 0,78
11. „	2600	16,41	14,33	1,86	5,2	16,19	+ 0.22
12. „		16,41	14,85	1.86	5,2	16,71	— 0,30
13. „		16,37	15,71	1,86	5,2	17,57	— 1,20
14. „		16,10	14,59	1,86	5,2	16,45	— 0,35
15. „	2400	16,23	13,19	1,01	3,3	14,20	+ 2,03
16. „	—	15,83	12,91	1,01	3,3	13,92	+ 1,91
17. „	2500	*15,99*	*15,72*	*1,01*	*3,3*	*16,73*	*— 0,74*
18. „		*15,83*	*14,21*	*1,01*	*3,3*	*15,22*	*+ 0,61*

*) Die Fettzufuhr war stets die gleiche.

V.

Hesse[1]), 21jährige Ehefrau, eine kleine untersetzte Person im mittleren Ernährungszustand und von mässigem Fettpolster, war aufgenommen wegen einer geringfügigen Perimetritis adhaesiva chronica. Zur Zeit des Versuchs ohne Beschwerden; alle Arzneimittel waren ausgesetzt und einfache Bettruhe angeordnet.

Körpergewicht 45 kg.

Der — gleichfalls in anderer Fragestellung — in der Zeit vom 10. bis 22. Januar 1891 vorgenommene Stoffwechselversuch kommt für unsere Zwecke nur bis zum 16. Januar in Betracht, bevor die uns hier nicht interessirenden Diätabänderungen ins Werk gesetzt wurden. Die Periode trat am 12. Januar Abends auf und dauerte, sehr spärlich, bis zum Vormittag des 15. Januar. Eine besondere Kothabgrenzung hat für diese vier Tage nicht stattgefunden.

1891	Calorien.	N der Nahrung.	Fett der Nahrung.	N im Urin.	N im Koth.	Fett im Koth.	N im Harn und Koth.	N-Bilanz.
10. Januar	2167	15,17	109,2	13,76	1,49	9,77	15,25	— 0,08
11. „	2235	15,41	109,4	12,91	1,49	9,77	14,40	+ 1,01
12. „	*2198*	*15,30*	*109,2*	*11,32*	*1,49*	*9,77*	*12,81*	*+ 2,49*
13. „	*2171*	*15,05*	*108,6*	*12,40*	*1,49*	*9,77*	*13,89*	*+ 1,16*
14. „	*2215*	*15,55*	*109,5*	*14,34*	*1,49*	*9,77*	*15,83*	*— 0,28*
15. „	*2207*	*15,41*	*108,5*	*13,84*	*1,49*	*9,77*	*15,33*	*+ 0,08*
16. „	2179	15,35	108,8	13,73	1,49	9,77	15,22	+ 0,13

VI.

Mit einer gewissen Reserve und nur im Lichte der vorigen Versuchsergebnisse mag schliesslich noch folgende Beobachtung verwerthet werden:

M. Perla[2]), 22 Jahre alt; Nephritis parenchymatosa chronica.

1) Veröffentlicht bei Stammreich, Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Stoffwechsel des Menschen. Inaug.-Dissert. Berlin 1891.

2) Veröffentlicht bei v. Noorden u. Ritter, Untersuchungen über den Stoffwechsel Nierenkranker. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XIX. Suppl.

Im Mai 1889 Oedeme; Mai 1890 neue Erkrankung an Oedemen. Im August d. J. vorübergehend arbeitsfähig; dann neue Erkrankung.

Aufgenommen am 4. September 1890: starke Oedeme, Anämie, gespannter Puls, starker Ictus cordis, keine Veränderungen des Augenhintergrundes, Harn sehr eiweissreich, Menge wechselnd (800—2000), spec. Gewicht 1012—1020. Im Sediment Epithelcylinder. Bei Behandlung mit Bettruhe, Schwitzbädern und zeitweisen Diureticis blieb das Befinden durch Monate ziemlich unverändert. Die Oedeme wechselten sehr an Stärke. In ödemfreier Zeit (August 1891) wog die Kranke 68 kg und bei geringen Oedemen (Juni 1891) 72 kg. Zur Zeit des Versuchs bestanden mässige Oedeme. Das Körpergewicht betrug damals 77,5—79 kg.

Von den fünf veranstalteten Stoffwechsel-Versuchsreihen berührt unser Thema nur die erste, während welcher $^3/_4$ des zugeführten Stickstoffs in Milch und Weissbrod, $^1/_4$ in Fleisch und Eiern verabreicht wurden. In diese, vom 12. bis 16. Januar 1891 reichende Beobachtungszeit fiel am 14. Januar der Eintritt der eintägigen Regel. Dieselbe war von geringer Stärke und „ein Einfluss derselben auf den Stoffwechsel nicht zu erkennen“ (v. Noorden und Ritter).

1891	Calorien.	N resorbirt*)	N im Harn.	N-Bilanz.
12. Januar.	1674	9,50	8,96	+ 0,54
13. „	1656	9,39	9,10	+ 0,29
14. „	*1704*	*9,69*	*9,91*	*—0,22*
15. „	1695	9,64	10,02	— 0,38
16. „	1744	9,87	10,12	— 0,25

*) Also N der Nahrung minus N im Koth.

Besprechung der Versuche.

Von besonderer Wichtigkeit ist für uns das Verhalten der Stickstoffausscheidung. Dieselbe kann, wie dies gegenüber den älteren Untersuchungen verwandter Art nochmals betont werden möge, natürlich nur dann richtig beurtheilt werden, wenn alle in Frage kommenden Factoren bekannt sind, also der Calorienwerth der Nahrung, ferner ihr Stickstoffgehalt sowie derjenige des Harns und der Fäces. Das sind Bedingungen, welche in den mitgetheilten Versuchen wohl in befriedigender Weise erfüllt sind. Des bequemeren Ueberblickes wegen schicke ich der kritischen Erläuterung der einzelnen Beobachtungen die folgende Tabelle voraus, welche das für unsere Zwecke bedeutsamste der Versuchsresultate, die jedesmaligen Stickstoffbilanzen, für alle sechs Untersuchungen in zusammenfassender Ordnung darlegt.

	I. Clara B.	II. Behrendt.	III. Leest.	IV. Krause.	V. Hesse.	VI. Perla.
Vor den Menses 7. Tag	—	—	—	+ 0,78	—	—
„ „ „ 6. „	— 1,17	+ 2,40	—	+ 0,22	—	—
„ „ „ 5. „	— 1,66	+ 2,06	—	— 0,30	—	—
„ „ „ 4. „	— 0,45	+ 0,28	— 2,22	— 1,20	—	—
„ „ „ 3. „	— 0,18	— 0,59	— 0,47	— 0,35	—	—
„ „ „ 2. „	— 0,50	+ 0,96	+ 2,35	+ 2,03	— 0,08	+ 0,54
„ „ „ 1. „	— 0,29	— 0,62	+ 0,17	+ 1,91	+ 1,01	+ 0,29
Währ. der Menses 1. Tag	*+ 0,66*	*+ 2,50*	*+ 0,71*	*— 0,74*	*+ 2,49*	*— 0,22*
„ „ „ 2. „	*+ 1,70*	*+ 2,31*	*+ 0,53*	*+ 0,61*	*+ 1,16*	—
„ „ „ 3. „	*+ 0,44*	*+ 1,73*	*+ 1,69*	—	*— 0,28*	—
„ „ „ 4. „	—	*+ 2,35*	*+ 1,81*	—	*+ 0,08*	—
„ „ „ 5. „	—	*+ 2,24*	*+ 1,89*	—	—	—
„ „ „ 6. „	—	*+ 2,20*	—	—	—	—
Nach den Menses 1. Tag	(+ 0,92)	—	—	—	+ 0,13	— 0,38
„ „ „ 2. „	—	—	—	—	—	— 0,25

Wir ersehen aus dieser Tabelle Folgendes: Obwohl die tägliche Nahrungszufuhr bei den Versuchsindividuen entweder dauernd absolut die gleiche war oder doch nur in so geringer Breite schwankte, dass ein Einfluss auf die Eiweisszersetzung des Organismus dadurch nicht bedingt sein konnte, finden wir dennoch bei allen Personen zur Zeit der Menstruation oder kurz vor derselben Aenderungen in der Stickstoffausscheidung, welche sich im Harn wie im Koth nachweisen lassen und schlechterdings auf die im Körper sich abspielenden sexuellen Processe bezogen werden müssen. Diese Aenderungen sind nicht immer gleich deutlich ausgeprägt und vollziehen sich auch nicht immer zur gleichen Zeit (bezogen auf die Menses); sie sind aber stets gleichsinnig.

Am auffallendsten und am meisten beweisend sind die Aenderungen der Stickstoffelimination in den beiden ersten Versuchen, in denen ja auch alle Einzelheiten, in Sonderheit die Kothabgrenzung von vornherein am zweckmässigsten angeordnet waren.

Beobachtung I. Pat. Clara B., welche sich ja schon längere Zeit vorher im gleichmässigen Stoffwechselversuch befand, hatte während der ganzen prämenstrualen Vorperiode kleine Mengen Stickstoff vom Körperbestand abgegeben, im Mittel an den letzten vier Tagen je 0,37 g N. Während der drei Menstruationstage und am ersten Tage nach denselben hat sich das Verhältniss umgekehrt und es blieben die Ausgaben in Harn und Koth an jedem dieser vier Tage mit im Mittel 0,93 g N gegen die Einnahmen zurück. Ich verfüge nun in diesem Falle über einigermassen genaue zahlengemässe Anhaltspunkte zur Beurtheilung der Menge des ausgeschiedenen Menstrualblutes. Dasselbe wurde in getrockneten und gewogenen, gut aufsaugenden Binden aufgefangen, die Binden getrocknet und abermals gewogen. Es ergab sich, dass am ersten Tage 11,5 g, am zweiten 8,5 g und am dritten Tage 3,5 g trockener

Substanz aus den Genitalien entleert wurden, zusammen also 23,5 g. Da wir einen gewissen Abzug für Aschenbestandtheile machen müssen, dürfte es wohl der Wahrheit sehr nahe kommen, wenn wir für diese Trockensubstanz nicht den vollen Procentgehalt der Eiweisskörper an Stickstoff für unsere Rechnung einsetzen, sondern nur etwa 12 pCt. Stickstoffgehalt annehmen. Dann sind voraussichtlich 2,82 g N, also täglich 0,94 g N bei der Blutausscheidung aus dem Uterus zu Verluste gegangen. Dieser so annähernd berechnete Werth entspricht auffallend gut derjenigen Stickstoffmenge, welche wir mit der Nahrung einführten, aber im Harn und Koth nicht wiederfanden (0,93 g N pro die). Demnach sehen wir, dass sich die Patientin — alles in allem — während der Regel gleichfalls im Stickstoffgleichgewicht erhielt und keinen nennenswerthen Unterschied in der Stickstoffbilanz im Vergleich zur prämenstrualen Periode aufwies. Der einzige Unterschied war eben der, dass der Stickstoff während der Menses auf drei statt auf zwei Wegen den Körper verliess: ausser im Harn und Koth auch noch im Menstrualblut.

Beobachtung II. Bei Pat. Behrendt sind die zu Tage getretenen Verhältnisse ähnliche. Das Mädchen hatte zwar in der Zeit unmittelbar vor dem Versuch unter dem Einfluss reichlicherer Ernährung Stickstoff angesetzt und so dauerte es zwei Tage, bis ihr Organismus sich den Verhältnissen des gerade bei ihr mit durchaus constanter Nahrung sehr gleichmässig durchgeführten Stoffwechselversuches angepasst hatte. Alsdann befand sie sich aber während der übrigen 4 Tage der prämenstrualen Vorperiode mit den gewöhnlichen, nie ganz zu vermeidenden Schwankungen im Stickstoffgleichgewicht. Die Durchschnittsbilanz dieser vier Tage weist den geringen Stickstoffüberschuss von nicht ganz 0,01 g N den Tag auf. Jedoch wie mit einem Schlage ändert sich dies Verhältniss beim Eintritt der Menses und es werden im Mittel während der sechs Menstruationstage 2,22 g N weniger in Koth und Urin gefunden, als in der Nahrung enthalten war. Leider verfüge ich nun aber weder in dieser noch in den folgenden Versuchsreihen über Bestimmungen der Menge des Menstrualblutes. Ich muss mich daher darauf beschränken, hervorzuheben, dass gerade bei Behrendt die Menses sehr reichlich waren und es nicht unmöglich ist, dass der Stickstoffgehalt der Menstrualsecrete ungefähr die Höhe der in Harn und Koth vermissten Stickstoffmenge erreichte.

Beobachtung III. Etwas schwieriger zu beurtheilen sind die bei der Pat. Leest gefundenen Verhältnisse. Allerdings, stellen wir einfach die Stickstoffbilanz der Vorperiode derjenigen der zwar sich über 5 Tage erstreckenden, aber sehr spärlichen Menses gegenüber, so ergiebt sich im Durchschnitt für jeden Tag der Prämenstrualzeit — 0,04 g N gegen täglich + 1,33 g N während der Katamenien. Das würde ausgezeichnet zu dem Ergebniss der beiden ersten Versuche passen. Nun zeigt sich aber in der prämenstrualen Periode gegen Ende derselben schon eine



deutliche Tendenz zum Stickstoffansatz, welche sich namentlich am vorletzten Tage kundgiebt. Es ist daher nicht auszuschliessen, dass ein Theil des während der Regel aufgespeicherten Stickstoffes vielleicht doch auf andere Verhältnisse, nämlich auf Eiweissmästung durch die Nahrung, zurückzuführen ist. Jedenfalls lässt sich nicht entscheiden, wieviel das ausmacht. Andererseits ist aber auch zu erwägen, ob die überraschende Bilanz dieses dritten Versuchstages nicht schon durch die herannahenden Menses veranlasst ist. Wir werden zu dieser Ueberlegung geradezu herausgefordert, weil auch in anderen Versuchen[1]) ein ähnliches Anstauen des Stickstoffs innerhalb der Vorperiode zu beobachten ist. Wie man sieht, muss man bei diesen Untersuchungen, welche ziemlich hohe Ansprüche an Geschick und Umsicht des Experimentators stellen, sehr nüchtern alle Einzelheiten gegen einander abwägen. Was den vorliegenden Versuch anbelangt, so glaube ich sagen zu dürfen, dass trotz aller Einwände die Uebereinstimmung seines Resultates mit den Ergebnissen der beiden vorhergehenden zu klar auf der Hand liegt, um einfach unberücksichtigt zu bleiben.

Beobachtung IV. Bei Pat. Krause waren die Menses kurz und spärlich. Bei ihr begegnen wir nun der Erscheinung, dass eine ansehnliche, durch die Kost nicht erklärbare Verminderung der Stickstoffausfuhr in Harn und Koth an den beiden letzten Tagen der prämenstrualen Vorperiode auftrat. Die Aufstellung von Durchschnittszahlen würde uns folgendes Bild liefern: für jeden Tag der

weiteren Vorperiode . . . (3 Tage) — 0,62,
unmittelbaren Vorperiode . (2 Tage) + 1,97,
Menstruationsperiode . . (2 Tage) — 0,06 g N.

Freilich lässt sich gegen die absolute Genauigkeit der Stickstoffbilanz dieses Versuches der Einwand erheben, dass der zur Menstruationszeit gehörige Koth nicht scharf von demjenigen der Vorperiode abgegrenzt was. Es ist daher zur besseren Beleuchtung der Sachlage erlaubt und geboten, neben der Gesammt-Stickstoffbilanz das Verhältniss zwischen Nahrungsstickstoff und Harnstickstoff allein ins Auge zu fassen.

Im Mittel täglich während der	N-Zufuhr.	N im Harn.	N-Bilanz.
weiteren Vorperiode	16,29	15,05	+ 1,24
unmittelb. Vorperiode	16,03	13,05	+ 2,98
Menstruationsperiode	*15,91*	*14,96*	*+ 0,95*

Es geht also auch aus dieser Theilbilanz, welche den Kothstickstoff unberücksichtigt lässt, mit hinlänglicher Schärfe die Thatsache hervor,

1) Vgl. die folgende Beobachtung IV.

dass unmittelbar vor den Menses die Eiweisszersetzung des Organismus eine wesentliche Einschränkung erfuhr. Während der spärlichen Menses selbst war von einer Verkleinerung des Eiweissumsatzes nichts mehr zu bemerken; an diesen beiden Tagen stellt sich, unter Mitberücksichtigung des Kothes, die Stickstoffbilanz im Mittel auf nahezu ± 0 ein.

Beobachtung V. Bei Frau Hesse begegnen wir Abänderungen der Stickstoffausfuhr, welche etwa die Mitte halten zwischen dem Ergebniss der Versuche I—III und demjenigen des Versuchs IV. Wir finden nämlich, dass die Stickstoffabgabe durch Harn und Koth im ersten Beginn der übrigens spärlichen Menses stark gegen die Stickstoffeinnahme zurückbleibt, aber, müssen wir hinzufügen, auch wohl schon in der Zeit unmittelbar vor Eintritt der Regel. Zur letzteren Behauptung berechtigt mich der Umstand, dass der 3. Versuchstag (= 1. Tag der Menses in den Tabellen) mit dem hohen positiven Bilanzwerthe + 2,49 g N zum grösseren Theil noch der prämenstrualen Vorperiode angehörte; erst am Abend dieses Tages setzten die Katamenien ein. Auch zeigt der vorhergehende Tag mit der Bilanzziffer von + 1,01 g N eine vielleicht auf die herannahenden Menses zu beziehende Stickstoffanhäufung an. In der ganzen übrigen Zeit befand sich die Versuchsperson in ausgezeichneter Weise im Stickstoffgleichgewicht, sodass die Abweichung von diesem wohl nur auf den Einfluss der Menses bezogen werden kann. Leider vermissen wir in diesem Falle eine Kothabgrenzung für die beiden in Betracht kommenden Epochen; es unterliegt keinem Zweifel, dass wir anderenfalls mit grösserer Bestimmtheit entscheiden könnten, ob während oder unmittelbar vor der Menstruationszeit Stickstoff aufgespart worden wäre. So können wir nur folgern, dass alles in allem eine Herabsetzung des Eiweissumsatzes im ersten Beginn der Regel bestanden habe, während in den späteren Tagen der, wie gesagt, spärlichen Menses keinerlei deutliche Ausschläge mehr zu erkennen sind.

Beobachtung VI. Bei der Pat. Perla endlich walteten pathologische Verhältnisse ob, welche das Bild verschleiern mussten. Viel lässt sich daher über diese kurze Versuchsreihe nicht sagen. Auch waren die Menses sehr spärlich und dauerten kaum 24 Stunden. Es ist immerhin interessant, dass gerade in diesem Falle, wo die Blutausscheidung eine minimale war, auch keine deutliche Einwirkung auf die Eiweisszersetzung zu Stande kam. Immerhin eine Beobachtung im negativen Sinne.

Besprechung der Resultate.

Wie ein Blick auf die mitgetheilten Versuchsprotokolle und Tabellen lehrt, vereinigen sich zur Herstellung einer positiven N-Bilanz während der Menses oder in den letzten Tagen der prämenstruellen Periode zwei Factoren: nämlich Schwankungen in der Grösse des Harnstickstoffes und des Kothstickstoffes.

Da vom letzteren bis jetzt noch wenig die Rede war, dürfte es wohl am Platze sein, mit einigen Worten auf sein Verhalten innerhalb und ausserhalb der Menstruation einzugehen. Ich habe die Werthe für Stickstoff und Fett, welche im Kothe sich fanden, der Uebersichtlichkeit wegen in Procenten der Einnahmen umgerechnet und, soweit die Versuchsanordnung eine Gegenüberstellung zuliess, in folgender kleinen Tabelle vereinigt.

Versuch.	Täglicher Verlust im Koth in Procenten ausserhalb der Menses.		Täglicher Verlust im Koth in Procenten während der Menses.	
	N	Fett	N	Fett
I. Clara B. .	12,37	—	*6,76*	—
II. Behrendt .	16,02	—	*10,83*	—
III. Leest . .	9,17	5,45	*7,36*	*8,16*
IV. Krause*) .	11,27	4,80	*6,34*	*3,40*
	6,80	3,40		
V. Hesse**) .	9,10	5,88	*9,70*	*8,96*

*) Hier gebe ich zwei Reihen, von denen die erste die weitere, die letzte die unmittelbare Vorperiode umfasst.

**) Die Werthe für die nichtmenstruale Zeit sind einem späteren Abschnitt des ganzen Versuchs entnommen, in welchem die Nahrung durchaus mit derjenigen übereinstimmt, welche in den hier bekannt gegebenen Tagen gereicht wurde.

Auffallend ist hier vor allem die beträchtliche Menge des nicht resorbirten Stickstoffes in den Versuchen II, I und IV. Bei Behrendt dürfte sich dies zwanglos erklären lassen: es war in der Nahrung sehr viel Reis enthalten, eine Substanz, welche stets starke Stickstoffabgabe durch den Koth zur Folge hat. Bei Clara B. und Krause hingegen, bei denen die Verlustwerthe für Stickstoff ja nicht ganz so ansehnliche sind, fällt diese Erklärung fort und es bleibt uns nichts übrig, als uns der durch von Noorden[1]) und neuerdings auch von Prausnitz[2]) hervorgehobenen Thatsache zu erinnern, dass die Stickstoffabgabe durch den Koth individuell ganz ausserordentlich wechseln und auch bei ganz gesunden Individuen manchmal recht erheblich sein kann. Wichtiger aber ist für uns der Vergleich der in der nicht menstrualen Periode gefundenen Werthe mit denjenigen, welche sich für die Menstruationszeit ergeben. Da erscheint mir sehr beachtenswerth, dass bei Clara B. der Stickstoffverlust im Koth während der Menses fast auf die Hälfte des in der Vorperiode erreichten Betrages herunterging. Dieses trug wesentlich dazu bei, dass trotz einer verhältnissmässig unbeträchtlichen Herabminderung der Stick-

1) Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. S. 32 u. 33.

2) Ueber die Ausnützung gemischter Kost. Archiv für Hygiene. Bd. XVII. S. 626. 1893.



stoffausscheidung im Harn die Bilanz einen deutlichen Ausschlag im Sinne einer Stickstoffaufspeicherung während der Menses erkennen liess. Ebenso sehen wir bei Behrendt, dass die Stickstoffabgabe durch die Fäces während der Regel stark absinkt; weit weniger erheblich ist dies bei Leest der Fall, immerhin noch deutlich genug ausgesprochen. Höchst interessant ist ferner das Verhalten des Kothstickstoffes bei Krause, wo es sich ja um Stickstoffanhäufung während der beiden letzten Tage der prämenstrualen Zeit handelt. Hier finden wir den geringsten Stickstoffverlust in den Fäces eben dieser beiden Tage, einen nur wenig grösseren während der Menses selbst, den weitaus bedeutendsten innerhalb der weiteren Vorperiode. Nun besteht für jene beiden Tage eine völlig analoge Herabsetzung der Stickstoffausscheidung im Harn, sodass es kaum gerechtfertigt wäre, das hervorgehobene Verhalten des Stickstoffes von der Besonderheit der angewandten Kothabgrenzung herleiten zu wollen.

Wir dürfen die in 4 Fällen deutlich hervortretende Verminderung der Stickstoffabgabe im Kot wohl weniger auf eine verbesserte Resorption der Darmwandungen, als auf eine Einschränkung des Stickstoffabflusses in das Darmrohr zurückführen — eine Annahme, welche uns das gleichsinnige Verhalten der Stickstoffausscheidung im Harn während der gleichen Versuchsperiode wenigstens sehr nahe legt.

Was das Fett anbelangt, so darf man bekanntlich Schwankungen im Fettgehalt des Kothes weit eher auf Aenderungen der Resorptionskraft des Darmes beziehen, als dieses beim Stickstoff erlaubt ist. Aus unseren Beobachtungen ersehen wir nun, dass meistens die Fettausnützung während der Menses sich etwas ungünstiger gestaltete als ausserhalb derselben — ein Grund mehr, die Verminderung des Kothstickstoffgehaltes im Allgemeinen nicht einer verbesserten Darmresorption zuzuschreiben.

Ich möchte im Ganzen auf diese Betrachtungen nicht allzu viel Gewicht legen und nur noch hervorheben, dass wir im Versuch V entgegengesetzte Verhältnisse vorfinden. Jedenfalls beweisen die letzten Erörterungen die Unerlässlichkeit genauer Kothanalysen und dürfte es sich lohnen, dieser Frage weitere Aufmerksamkeit zu widmen, damit wir zu gesicherteren Kenntnissen über die Thätigkeit des Darmcanals während der Menstruation gelangen, als dies nach den Ergebnissen der vorliegenden Versuche möglich ist.

Es haben uns also die Beobachtungen folgendes neu gelehrt. Zur Zeit der Menstruation wurde in Harn und Koth weniger Stickstoff ausgeschieden, als ausserhalb derselben, obwohl die Nahrungszufuhr so angeordnet war, dass von ihr diese Schwankungen der Stickstoffbilanz nicht abhängen konnten. Sie müssen also schlechterdings auf den menstruellen Process bezogen werden. Das Stickstoffdeficit, welches so zu Tage trat, war z. T. recht



ansehnlich, in anderen Fällen nur gering. Sein Auftreten fiel nicht immer in die gleiche Zeit; theils bemerkten wir es während der ganzen Menstruation (Versuch I und II), theils nur im Beginne derselben (Versuch V), theils unmittelbar vor den Katamenien (Versuch IV). Dabei hatte es den Anschein, als sei dasselbe dort am grössten, wo die Regel am reichlichsten war; diesen Satz muss ich jedoch mit einiger Reserve aussprechen, da unsere Untersuchungen diesen Punkt nur in einem Falle näher ins Auge fassten. Jedenfalls liegen alles in allem die Dinge so, dass man gar nicht bezweifeln kann, dass dieses Stickstoffdeficit eine wahre Erniedrigung der Eiweisszersetzung, mit anderen Worten eine Verminderung der Harnstoffbildung während der Menstruationszeit anzeigt.

So plausibel das klingt und so bestechend vom teleologischen Standpunkt aus diese vorübergehende Stickstoffanhäufung zur raschen Deckung des durch die monatliche Blutabscheidung bedingten augenblicklichen Bedarfs erscheint, so dürfen wir uns doch nicht hierdurch abhalten lassen, uns mit einer Thatsache der Experimentalphysiologie auseinanderzusetzen, welche mit dieser Anschauung nicht im Einklang steht. Man hätte in Erinnerung an die Thierversuche v. Jürgensen's[1]) und J. Bauer's[2]) das Gegentheil erwarten können, nämlich dass der menstruale Blutverlust von einer Steigerung der Eiweisszersetzung gefolgt sein würde. Doch hat schon früher von Noorden[3]) darauf hingewiesen, dass die ganze Lehre vom eiweisszerstörenden Einfluss acuter Blutverluste auf recht schwachen Füssen steht und diese Zweifel sind neuerdings sehr unterstützt worden durch eine kritische Studie E. Pflüger's[4]). Wir werden uns daher nicht durch jene Thierexperimente in der nüchternen Beurtheilung der bei unseren Versuchen gefundenen Thatsachen irre machen lassen und wir werden daran festhalten, dass der physiologische Blutverlust bei der Menstruation von einer Einschränkung der Eiweisszersetzung begleitet ist.

Wir sehen also, dass der weibliche Organismus auch in seinem Stoffwechsel von einem so typisch wiederkehrenden Vorgange, wie es die Menstruation ist, in typisch zu nennender Weise beeinflusst wird. In der von mir nachgewiesenen Beschränkung der Eiweisszersetzung haben wir eine Compensationsvorrichtung des weiblichen Organismus zu erblicken. Die Zellen setzen gegenüber den Blut- beziehungsweise Eiweissverlusten, welche der Körper während der Regel erleidet, ihr Eiweiss-

1) Quomodo ureae excretio sanguine exhausto afficiatur. Diss. inaug. Kiliae. 1863.

2) Ueber die Zersetzungsvorgänge im Thierkörper unter dem Einfluss von Blutentziehungen. Zeitschr. f. Biologie. Bd. VIII. S. 567. 1872.

3) Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 338.

4) Ueber einige Gesetze des Eiweissstoffwechsels. Pflüger's Archiv. Bd. LIV. S. 394. 1893.



bedürfniss herab, damit der Gesammtorganismus der Lage gewachsen bleibe und nicht durch die Erfüllung seiner sexuellen Aufgaben an seinem Eiweissbestand verarme. Eine derartige Anschmiegung der Zellenthätigkeit an die Anforderungen des Geschlechtslebens ist nun schon mehrfach beobachtet worden und kommt z. B. in der starken Stickstoffaufspeicherung des mütterlichen Körpers zur Zeit des Wachsthums der Frucht[1]) und zur Zeit der Milchbildung zum Ausdruck. Ferner sei an die durch G. Zülzer[2]) und von Noorden nachgewiesene Herabsetzung der Milchzuckerverbrennung bei Wöchnerinnen erinnert.

Wir stehen hier also vor einer biologisch interessanten Thatsache, welche mancherlei Analogien hat. Natürlich verhehle ich mir nicht, dass meine Versuche nur einen Theil der hier in Betracht kommenden Fragen zur Lösung gebracht haben und dass die Einzelheiten noch viel schärfer herausgearbeitet werden müssen. Namentlich wird man den quantitativen Beziehungen zwischen dem Stickstoffdeficit und den durch die Menses bedingten Eiweissverlusten genauere Aufmerksamkeit zuwenden müssen. Ferner wäre nachzuforschen, in wie weit auch bei pathologischer Menstruation (Menorrhagie u. a.) ein Ausgleich durch Einschränkung der Eiweisszersetzung gewährleistet wird. Andererseits erscheint mir der Hinweis geboten, dass unsere sechs Versuche trotz der recht verschiedenartigen Gestaltung ihrer besonderen Einzelheiten in Nahrung, Kothabgrenzung u. s. w. doch völlig gleichsinnige und eindeutige Ergebnisse geliefert haben.

Leider machten es mir äussere Umstände unmöglich, über dieses so ungemein interessante Thema genauere Forschungen anzustellen. Hoffentlich werden weitere Untersuchungen, welche Herr Professor von Noorden in Gang gesetzt hat, bald über die angeregten Fragen den wünschenswerthen näheren Aufschluss bringen.

---

1) Literatur s. b. v. Noorden, Lehrbuch. S. 135 u. ff.

2) Ueber alimentäre Glykosurie und puerperale Laktosurie. In v. Noorden's Beiträgen z. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels. Heft II. 1894.

VI.

Zur Kenntniss der Thomsen'schen Krankheit.

(Myotonia congenita [ineunte motu]).

Von

Dr. **Adolf Süsskand**,

prakt. Arzt in Köben a. O.

Historisches.

Diese in wissenschaftlicher Beziehung so merkwürdige und interessante Krankheit, welche auch in praktischer Hinsicht, wie wir sehen werden, ein hervorragendes Interesse beansprucht, wurde, als besondere Krankheitsform, zuerst von dem Schleswig'schen Arzte Dr. Thomsen (1) gewürdigt und im Jahre 1876 im Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten beschrieben.

Aber schon bei Charles Bell (2) finden sich unzweifelhafte Anklänge an unsere Krankheit. Nach diesem Autor besteht das Wesen der Krankheit, die er, bei dem Mangel jeder palpablen physischen oder psychischen Affection, eine blosse „Unvollkommenheit" nennt, in einer mangelhaften Geltendmachung und Ausübung des Willens, indem die Kranken aus irgend welchen hemmenden Einflüssen von Seiten des Gehirns, zu wenig Zuversicht und Vertrauen zu sich haben.

Aehnliche, an die Thomsen'sche Krankheit erinnernde Zustände erwähnt Moritz Benedikt (3), welche jedoch in so wesentlichen Punkten von der in Rede stehenden Krankheit abweichen, dass Strümpell und Erb sie als nicht hierher gehörig betrachten.

Dagegen ist ein ganz typischer, zweifellos hierher gehöriger Fall mit all' den charakteristischen Merkmalen vor der Thomsen'schen Publication von E. Leyden (4) beschrieben worden. Nur geschieht hier der elektrischen Prüfung der Muskeln und Nerven noch ganz summarische Erwähnung.

Seit der Thomsen'schen Publication sind unsere klinischen Erfahrungen über die sogenannte Thomsen'sche Krankheit wesentlich bereichert und erweitert worden durch die Arbeiten von Seeligmüller (5), Bernhardt (6), Strümpell (7), Westphal (8), Eulenburg (9) u. A., vor Allem aber durch die Arbeiten von Erb (10). Jetzt ist unsere Krankheit eine wohlabgegrenzte und fest begründete mit einer unbestrittenen individuellen Daseinsberechtigung.



Aetiologie.

Die wichtigste Rolle in der Aetiologie der Thomsen'schen Krankheit spielt unzweifelhaft die Heredität. Dieselbe tritt hier offenbar in zwiefacher Weise in die Erscheinung, indem einmal durch sie die Krankheit selbst auf dem Wege der Zeugung auf die Descendenz übertragen wird, ein anderes Mal bloss die Disposition dazu. Die Fälle von Seeligmüller, Pitres et Dallidet, wo Mutter und Tochter resp. Mutter und Sohn, von Knud Pontoppidan, Nearonow, Friis, Alex Cook und Hale White, wo Vater und Sohn an derselben Affection leiden, und in ganz hervorragender Weise die Familie Thomsen's, sind klassische Beispiele für die erbliche Uebertragung ein und derselben Krankheit durch Generationen hindurch.

In dem zweiten vorgesehenen Falle, wo eine blosse Disposition zur Krankheit vererbt wird, kann ebenfalls dieselbe Krankheit in der Familie sich forterben, dann aber atavistisch, von der ersten Generation auf die dritte übergreifend, wie in einem Falle von Weichmann, in dem der Grossvater und der Enkelsohn an der Myotonie leiden, oder die Heredität äussert sich in dem Vorkommen des Leidens in der collateralen Verwandtschaft, wie dies illustrirt wird an den Fällen von Knud Pontoppidan, wo zwei Vettern des Patienten, und von Bernhardt, wo eine Schwester des Vaters und zwei Kinder und ein Enkel eines Vetters desselben die nämliche Affection darbieten.

Noch zahlreicher sind die Fälle, in denen mehrere Mitglieder einer Generation von der Krankheit befallen werden. Es entfällt hierfür mehr als ein Drittel aller bis jetzt bekannt gewordenen Fälle.

Wo dieselbe Krankheit in der Familie nicht vorkommt, da finden sich anderweitige, wenn ich so sagen darf, äquivalente Zustände, Neuropathien oder Psychopathien.

Es wird fernerhin von Bernhardt Blutsverwandtschaft der Eltern als erblich disponirendes Moment geltend gemacht. In einem Falle des genannten Autors trat dieses Moment besonders scharf hervor, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich wird:

1. Generation.	2. Generation.	3. Generation.
1. Blutsverwandte Ehe: Vater und Mutter gesund.	1. Tochter myotonisch. 2. Sohn gesund, heirathet eine Cousine.	10 Kinder, davon ein Sohn und eine Tochter myotonisch.
2. Blutsverwandte Ehe: Vater und Mutter gesund.	1. Tochter myotonisch. 2. Sohn myotonisch, heirathet eine Cousine.	Sohn von 4—5 Jahren myotonisch.



Bei mangelnder Heredität weist die Entstehung der Krankheit in der frühesten Jugend, eine Erscheinung, die sich fast durchweg in den unzweifelhaften Fällen zeigt, wenigstens auf eine angeborene Anomalie, auf eine immanente embryonale Anlage hin.

Immerhin bleiben noch vereinzelte Fälle in der Literatur über unseren Gegenstand übrig, für welche die Annahme einer Acquisition des Leidens in Frage kommt. Dahin gehört zunächst der Fall von Seeligmüller, in welchem die Krankheit plötzlich bei einem Erwachsenen ohne bekannte Ursache zum Ausbruch kommt, sodann der Fall von G. Fischer(11), wo bei einem vorher völlig gesunden Menschen die Krankheit mit 16½ Jahren auftritt, und der von French Banham, wo die Erscheinungen derselben mit 12 Jahren bemerkt werden. Ebenfalls im Alter von 16½ Jahren und wiederum ohne jede nachweiscare Ursache nimmt die Krankheit ihren Anfang in einem weiteren, bis jetzt noch nicht veröffentlichten Falle, der weiter unten in extenso geschildert werden soll.

Endlich ist noch je ein Fall zu erwähnen, wo ein Gemüthsaffect (Schreck) [Peters] resp. eine Verletzung (Hundebiss) [Schönfeld(12)] wirksam gewesen sein und für den Ausbruch der Krankheit verantwortlich gemacht werden können.

Rieder(13) ist geneigt, in dem von ihm beschriebenen Falle das Leiden für erworben zu halten, weil dasselbe nach sehr heftigem Gliederreissen mit zurückbleibender Schwäche beginnt. Da das Leiden jedoch „schon in früher Jugend beobachtet wurde", ausserdem „ein jüngerer Bruder an Krämpfen gelitten haben soll", so liegt gar kein zwingender Grund vor, hier Heredität und congenitale Anlage auszuschliessen, vielmehr lässt auch dieser Fall sich ungezwungen in die überwiegende Majorität der übrigen Fälle mit hereditärem Moment einfügen und das Gliederreissen als den Ausbruch des Leidens begünstigendes Moment, als Gelegenheitsursache auffassen.

Bezüglich des Geschlechts stellt das männliche ein viel grösseres Contingent Myotonischer als das weibliche Geschlecht. Nach unserer Berechnung verhält sich die Zahl der von der Krankheit befallenen männlichen Individuen gegenüber derjenigen weiblicher Betroffener ungefähr wie 3:1.

Symptomatologie.

Der ganze Symptomencomplex der Thomsen'schen Krankheit wird beherrscht von einem Cardinalsymptom, welches in dem Auftreten von Spannung, Steifigkeit und krampfartiger Starre in den willkürlichen Muskeln im Beginn gewollter Bewegungen besteht (Spasme musculaire au début des mouvements volontaires [Marie et Ballet]). Daher das Auftreten dieser Erscheinung nach längerer



Ruhe oder nach plötzlicher Aenderung der Bewegungsrichtung und der Bewegungsebene, ihr Aufhören dagegen bei fortgesetzter Bewegung in derselben Richtung und auf derselben Ebene.

Je nach der individuellen spastischen Disposition (s. unten!) und je nach der Stärke des Reizes, der die Muskeln trifft, werden entweder die jeweilig innervirte Gruppe, oder auch deren Antagonisten, oder selbst entfernt gelegene Muskelgruppen vom Spasmus befallen, welcher, jenen Reiz einige Zeit überdauernd, jede Bewegung hemmt oder aufhebt, um sich dann allmälig zu lösen und einer völlig freien Beweglichkeit Platz zu machen.

Die geschilderte Störung zeigt bezüglich der Intensität und Extensität mannigfache Abstufungen: Bei manchen Kranken manifestirt sich das Leiden in fast allen willkürlichen Muskeln, in denen sowohl, die von spinalen, als auch solchen, die von cerebralen Nerven innervirt werden. Dabei ist die Anspruchsfähigkeit der Muskeln, mit dem Spasmus zu reagiren, quantitativ und qualitativ gesteigert.

Dann giebt es wieder leichtere Fälle, bei denen ganze Muskelgruppen dem Spasmus gar nicht unterworfen sind und bei denen letzterer schwerer auszulösen ist und leichter und schneller abklingt.

Am häufigsten und schwersten werden die Extremitäten von der Affection befallen, namentlich die unteren.

Wir wollen hier zum besseren Verständniss unserer Darstellung eine Reihe von Erscheinungen, zunächst an den Extremitäten, Revue passiren lassen und dabei den ersten der oben aufgestellten Fälle in's Auge fassen, den nämlich, dass der Spasmus nur die jeweils innervirte Muskelgruppe ergreift.

Lässt man einen unserer Kranken das Bein beugen, so kann er es nicht sofort wieder strecken; streckt er das Bein kräftig aus, so ist ihm das Beugen unmöglich. Erhebt er sich vom Stuhl, so wird ihm das Gehen sehr schwer; die Beine sind ihm ganz steif, er geht unsicher, wie auf Stelzen und geräth in Gefahr zu fallen. Ist er eine Zeit lang im Gange, so geht er in ganz normaler Weise.

Ein ähnliches Verhalten zeigen die oberen Extremitäten: Schlägt Pat. die Finger nur leicht ein, so kann er sie schnell wieder vollkommen extendiren, ballt er dagegen kräftig die Faust, so ist es ihm unmöglich, sogleich die Finger zu strecken. Lässt man sich vom Kranken die Hand drücken, so fühlt man, wie der Druck trotz Nachlass des Willensimpulses noch anhält, und man muss die Hand förmlich wie aus einer Zange befreien (Leyden). — Wird der Vorderarm schnell und kräftig gegen den Oberarm gebeugt (starker Willensimpuls!), so kann der Pat. den Arm nicht sogleich wieder ausstrecken. Ebenso kann der gestreckte Arm nur mit einiger Mühe gebeugt werden.

So wie die Extremitätenmuskeln sind in schwereren Fällen, wie oben angedeutet, auch die Muskeln des Rumpfes, mit Ausnahme der Schliessmuskeln der Blase und des Afters, ferner des Halses, des Gesichtes, und zwar die Kau- wie die mimischen Muskeln und selbst die Augenmuskeln, weiterhin der Zunge und des Pharynx mit afficirt. Die Muskeln der Respiration — die eigentlichen, nicht die accessorischen — und der Stimmbänder scheinen nicht betheiligt zu sein. Die Theilnahme der genannten Muskelgruppen an der Affection lässt sich durch sehr zahlreiche Beispiele aus der Casuistik der Thomsen-schen Krankheit klar veranschaulichen.

So erzählt ein Patient, dass ihm beim Drehen des Kopfes der Nacken steif werde; bei einem anderen Kranken besteht beim Lachen ein Gefühl von Spannung und Steifigkeit in den Gesichtsmuskeln. Beim Zukneifen der Augen (Orbicularis) haben die Kranken eine gewisse Schwierigkeit, dieselben wieder zu öffnen (Westphal). Dieselbe Schwierigkeit empfinden sie, wenn sie den zusammengebissenen Mund gleich wieder aufmachen wollen. Beim Beginn des Essens bleibt oft der Kiefer einige Secunden halb geöffnet stehen (Eulenburg).

Die Betheiligung der Zunge äussert sich in der etwas häsitirenden und stockenden Sprache, namentlich nach längerem Schweigen.

Der erste Schluck Wasser ist von einem deutlichen Constrictions-gefühl im Pharynx begleitet (Strümpell).

An den Augenmuskeln offenbart sich das Leiden darin, dass die Patienten beim Lesen nicht immer schnell dahin sehen können, wohin sie den Blick zu richten beabsichtigen und wenn sie vom Buch aufsehen, die Bulbi einen Moment unbeweglich stehen bleiben. Auch dem vorgehaltenen Finger vermag der Bulbus bei raschem Wechsel der Blickrichtung nicht präcise und continuirlich, sondern nur „absatzweise“ zu folgen.

Hiernach lassen sich alle die oben geschilderten Erscheinungen ungezwungen in folgenden Satz zusammenfassen:

Alle willkürlichen Muskeln werden im Beginn ihrer Activirung durch die stark betonte Willensinnervation in den Zustand eines leichten nachdauernden Tetanus versetzt; im weiteren Verlaufe der Muskelactionen aber, die entweder

Anm. 1. Eine wesentliche Stütze findet obige Anschauung in dem Versuche von Hale White, welcher darthut, dass in tiefer Narkose, also bei Ausschaltung des Willens, die MyR. fehlt.

Anm. 2. Sollte es noch des Beleges bedürfen, dass in der Continuität der Bewegung besondere Willensimpulse entbehrlich sind, sei hier eine Stelle aus dem Lehrbuch der Psychiatrie von v. Krafft-Ebing (14) wörtlich citirt: „ . . . ähnlich wie willkürlich begonnene Bewegungen im physiologischen Zustande durch den Automatismus der nervösen Centralorgane auch ohne Bewusstsein fortbestehen können.“



ohne besondere Willensimpulse vor sich gehen, allein vom psychomotorischen Centrum regulirt oder durch schwache Willensreize veranlasst werden, setzen sich jene tonischen nachdauernden Contractionen in kurzdauernde um.

Wir kommen nun auf die zweite der von uns hingestellten Möglichkeiten, die nämlich, das der Spasmus sich auch auf die Antagonisten der jeweils durch den Willen innervirten Muskelgruppe erstreckt. Hier sei gleich bemerkt, dass aus der Casuistik sich nicht ein einziges Beispiel beibringen lässt, dass der Willensimpuls im Beginn einer Bewegung aus dem Grunde auf eine bestimmte Muskelgruppe nicht zur Geltung kommt, weil, durch Irradiation desselben Willensreizes, gleichzeitig auch ihre Antagonisten in Action treten. Und so bedarf die von Erb mit mit vollem Recht betonte Thatsache, dass nur die gerade in Thätigkeit gesetzten Muskeln die tonische Spannung zeigen, dass aber z. B. beim willkürlichen Gebrauch der Beine die oberen Extremitäten weder von der Steifigkeit befallen, noch von derselben befreit werden, noch der Erweiterung dahin, dass bei der willkürlichen Innervation z. B. der Extensoren einer Extremität niemals die Flexoren derselben Extremität von der Steifigkeit befallen werden, wenn nicht noch andere Reize als der Willensimpuls wirksam sind.

Das Experiment, welches Eulenburg mit einem seiner Patienten anstellte, dass er ihn aufforderte, den Vorderarm rasch wiederholt kräftig zu beugen und zu strecken und dessen Schlusseffect war, dass der Arm einige Secunden in halber Beugung blieb, kann gegen die eben entwickelte Ansicht nicht ins Feld geführt werden. Hier ist allerdings ein anderes Moment als der Willensimpuls nicht wirksam; hier erstreckt sich allerdings der nachdauernde Tetanus auf beide gegensätzliche Muskelgruppen, Flexoren und Extensoren, aber doch nur aus dem Grunde, weil beide Muskelgruppen rasch nach einander mit starken Willensimpulsen erregt werden, so dass hier die diagonale Kraft aus beiden, nach verschiedener Richtung wirkenden Kräften zur Geltung kommt und der Arm bleibt daher, zwischen Beugung und Streckung, bis zur Lösung der Contractur fixirt. —

Wenn aber Thomsen aus seiner Knabenzeit erzählt, dass ihm, wenn er unerwartet gerufen wurde, nicht gleich möglich war, vom Stuhl empor zu kommen, was auf eine gleichzeitige Action der Flexoren der Beine hindeutet, während nur die Action der Extensoren intendirt war, so kam gerade hier zu dem Willensreiz noch ein anderer hinzu, und zwar ein reflectorischer Reiz, der durch das Unerwartete und Plötzliche der Aufforderung bedingt war. Nicht anders zu deuten ist der Vorgang, den ein Patient aus seiner Schulzeit berichtet: „Als er auf dem Schulhofe während der Pause längere Zeit stillgestanden hatte und nun plötzlich die Glocke zur Rückkehr in die Classe rief, konnte er wegen



einer allgemeinen Steifigkeit im Körper nicht vorwärts kommen und beim Versuch zu laufen hinfiel."

In diesen Fällen ist neben dem Willensimpuls noch ein reflectorischer Reiz in derselben Richtung wirksam, welche beide Reize sich gegenseitig derart verstärken, dass beide gegensätzliche Bewegungsanschauungen, Flexion und Extension, fast gleichzeitig geweckt werden und in die Erscheinung treten.

Wirkt ein reflectorischer Reiz allein, ohne Mitwirkung des Willens, so tritt der Spasmus in weit ausgedehnten Muskelgebieten auf.

Damit gelangen wir nun zu unserem dritten Punkt, den uns noch zu erörtern erübrigt. In dieser Beziehung ist die drastische Schilderung des Strümpell'schen Kranken besonders lehrreich. Bei vorhandener spastischer Disposition, so erzählt er, wage er kaum über die Strasse zu gehen, weil ein Fehltritt, ja selbst der Schreck über einen heranfahrenden Wagen „alle Muskeln im Körper" in Thätigkeit versetze, so dass er ganz steif werde, hinfalle und auf Augenblicke wie ein „steinerner Mann" liegen bleiben müsse. Bei dem einen Patienten von Westphal tritt, wenn er schnell läuft und mit der Fussspitze zufällig an einen Stein stösst, plötzlich vollständige Steifigkeit der Beine, unter Umständen wohl auch der gesammten Musculatur ein und er stürzt zu Boden. Ganz ähnlich schildert Thomsen diese traurige Situation der Kranken (l. c. S. 706).

Wir sehen also, dass die reflectorischen Reize mannigfacher Art sein können. Wir sahen den allgemeinen Spasmus der Muskeln nach einem Fehltritt, nach einem leichten Anstossen mit der Fussspitze gegen einen harten Gegenstand, nach Schreck und freudiger Bewegung (Thomsen) ausgelöst werden. Nach Thomsen vermag selbst ein grelles Geräusch, das plötzlich das Ohr des Kranken trifft, die geschilderte Wirkung hervorzurufen. Mit anderen Worten die reflectorischen Reize können, wie Westphal sagt, psychischer und somatischer Natur sein.

Wenden wir uns nun zu der Erörterung derjenigen Momente, welche das befallene Individuum geneigter machen, auf gewisse Reize mit dem Muskelspasmus zu antworten, die seine „spastische Disposition" quantitativ und qualitativ zu steigern im Stande sind! Diese Disposition ist zunächst abhängig von individuellen Eigenthümlichkeiten, die man in den psychischen Functionen und überhaupt in denen des Centralnervensystems zu suchen hat: Je reizbarer und leichter erregbar ein Individuum ist, um so ansprechender wird es für Reize sein, die jenen Spasmus auslösen. Nur so ist es zu verstehen, warum der eine Kranke für eine gewisse Reizqualität leichter zugänglich ist, als der andere, wiewohl beide hinsichtlich der Stärke und Ausdehnung ihres Leidens



denselben Grad darstellen; nur so begreifen wir, warum beispielsweise bei Thomsen die blosse Vorstellung, der leiseste Gedanke an seinen Zustand im Stande ist, eine absolute Unmöglichkeit zur freien Fortbewegung hervorzubringen, während, wie wir wissen, diese Erscheinung bei anderen Kranken vermisst wird.

Ganz eclatante Beispiele bieten hierfür zwei Kranke von Bernhardt, Bruder und Schwester: Während bei jenem alle spastischen Erscheinungen leichter und schneller eintreten, sobald er sich beobachtet sieht, übt das Beobachtetwerden bei dieser eher einen günstigen Einfluss auf ihr Leiden aus. Es liegt überhaupt a priori sehr nahe, anzunehmen, dass für diesen Einfluss des Beobachtetwerdens nicht alle unserer Kranken in gleicher Weise empfänglich sein werden.

Beeinflussend wirkt ferner die jeweilige Gemüthsverfassung der Kranken. Diesen Einfluss kannte schon Bell. Heitere Stimmung, muntere Laune haben einen günstigen, gemüthliche Erregung und Verstimmung einen ungünstigen Einfluss. Gefühl der Sättigung, Alkoholgenuss vermindern, Inanition, körperliche Anstrengungen vermehren die Disposition. Sodann wirken gewisse Temperatur- und Witterungsverhältnisse günstig resp. ungünstig auf das Leiden: Kälte oder Hitze, regnerisches Wetter steigern die spastische Disposition, Wärme, heiteres Wetter setzen dieselbe herab. Endlich erfährt die Krankheit gewisse Tagesschwankungen. Manche Patienten fühlen sich in den Vormittagsstunden, manche gerade in den Nachmittagsstunden und Abends am wohlsten. Gewisse toxische Einflüsse: subcutane Injection von Strychnin (Erb) und die Anwesenheit irgend eines Krankheitsstoffes im Körper (Thomsen) erhöhen ebenfalls die Disposition.

Bei der mechanisch-physikalischen Untersuchung springt uns gleich in die Augen die mächtige Entwickelung der Musculatur, die überall eine völlige Gleichmässigkeit und Symmetrie darbietet. Die meisten und besten Beobachter bezeichnen diese Entwickelung der Musculatur als eine hypervoluminöse, geradezu athletische. Ja, sie bildet bei unseren Kranken so sehr die Regel, dass die Casuistik nur ganz wenige Ausnahmen aufzuweisen hat (in je einem Falle von Schönfeld und Rieder). Ganz besonders auffallend ist dieses Hypervolum der Muskeln an den unteren Extremitäten (Wade, Oberschenkel), am Beckengürtel und an der Wirbelsäule, aber auch am Schultergürtel, an der Brust und an der oberen Extremität, speciell am Oberarm, ist ihre Entwickelung eine excessive, und man findet hier dementsprechend Maasse angegeben von 47 cm für die Wade, 57 cm für den Oberschenkel und ca. 30 cm für den Oberarm. Auch eine Lordose des Lumbaltheiles der Wirbelsäule ist bei unseren Kranken von einigen Beobachtern gesehen worden.

Die Palpation der Musculatur ergiebt in der Regel eine derbere,



aber keine bretthart Consistenz, wie Seeligmüller in einem Falle gefunden hat und man könnte hier sehr wohl dem Gedanken Raum geben, dass es sich dabei um einen erhöhten physiologischen Muskeltonus handele, keineswegs aber befinden sich die Muskeln immer in einem tonischen Zustande.

Nervensystem: Psyche, Sensorium normal. Die deprimirte Gemüthsstimmung bei manchen Kranken ist Folgezustand ihres Leidens. Die Sensibilität verhält sich im Allgemeinen qualitativ und quantitativ ebenfalls normal, nur wird hier und da über abnorme Sensationen, Parästhesien (Formication, Kriebeln, „Kitzelgefühl in den Füssen und Unterschenkeln") geklagt. Trophische Störungen bestehen hier, abgesehen von Vitiligo in einem Falle, nicht, namentlich keine Muskelatrophien. Hautreflexe (Plantar-, Bauch- und Cremasterreflexe) überall auslösbar, nirgends aber gesteigert, eher etwas herabgesetzt. Ebenso verhalten sich die Sehnenreflexe. Paradoxe Contraction (Westphal) kann in der Regel nicht hervorgebracht werden. Nur in dem Falle von Fischer war der Patellarreflex verstärkt.

Die mechanische Erregbarkeit der Nerven ist nirgends erhöht, eher etwas herabgesetzt.

Electrische Exploration der motorischen Nerven.

Die faradische Erregbarkeit derselben zeigt sich quantitativ normal: schwache Ströme geben nur kurze, blitzähnliche Contractionen ohne Nachdauer, stärkere Ströme (Verminderung des Rollenabstandes um 20—40 mm bei den verschiedenen Nervmuskelgebieten) erzielen eine Nachdauer der Contraction, welche mit der Stärke des Stromes wächst.

Einzelne Oeffnungschläge geben, auch bei Anwendung stärkster Ströme, nur blitzähnliche Zuckungen.

Auch die galvanische Erregbarkeit der Nerven zeigt keine erheblichen Anomalien. Die Reizschwelle für KaSz liegt ungefähr an normaler Stelle. Auffallend leicht treten hier die Oeffnungszuckungen ein: AnOz liegt nahe bei AnSz oder tritt selbst früher ein, KaOz tritt eher auf als KaSTe, letzterer tritt also relativ spät auf. Nirgends aber zeigt sich eine Nachdauer der Contractionen und selbst der Tetanus ist nicht von einer solchen begleitet, vielmehr erschlafft sofort der Muskel nach Aufhören des tetanisirenden Reizes. Nur labile absteigende Ströme bringen tonische und nachdauernde Contractionen hervor (durch Summirung des Reizes!)

Muskelsystem.

Passive Bewegungen in den Gelenken bieten keinen Widerstand, wenn die Muskeln sich nicht gerade in dem Zustande der myotonischen Störung befinden.



Die grobe Kraft der Muskeln entspricht nicht ihrem Volum, ist dem Querschnitt nicht proportional, wie genaue dynamometrische Bestimmungen vielfach ergeben haben. Da aber die Muskelkraft direct proportional sein muss dem Querschnitt, so kann der Grösse der Querschnitte die Faserzahl nicht entsprechend sein. Ausfallserscheinungen, Paresen, werden jedoch nicht beobachtet.

Mechanische Prüfung der Muskeln.

Dieselbe ergiebt erhebliche quantitative und qualitative Abweichungen von der Norm. Quantitativ erscheint die Erregbarkeit der Muskeln für mechanische Reize gesteigert. Am Pectoralis major z. B genügt ein einziger Schlag mit einem Spatel, um sofort eine idiomuskuläre Contraction der getroffenen Fasern auszulösen, welche eine ganze Zeit lang sichtbar bleibt (Seeligmüller).

Die qualitative Anomalie besteht darin, dass die durch den mechanischen Reiz (Beklopfen, starkes Drücken und Quetschen der Muskeln) erzeugte Contraction langsam und träge anschwillt, eine Zeit lang — 20—25″ — auf ihrer Höhe in Form eines Wulstes, einer Längsfalte oder Delle verharrt, um dann noch langsamer abzuschwellen. Die Länge der Nachdauer ist der Stärke des aufgewendeten Reizes direct proportional. Diese Erscheinungen der trägen Contraction mit Nachdauer sind durch mechanische Reize an allen willkürlichen Muskeln hervorzurufen, an der Extremitäten- wie an der Rumpfmuskulatur, selbst an solchen Muskeln, die für gewöhnlich myotonische Störungen nicht darbieten. Nur in den Gesichts- und Kaumuskeln lassen sie sich nicht so deutlich nachweisen. Man sieht hieraus, dass virtuell alle Muskeln an der Myotonie participiren, wenn sie auch klinisch nicht in Erscheinung treten.

Electrische Prüfung der Muskeln.

Der faradischen Reizung gegenüber verhalten sich die Muskeln ganz ebenso wie bei der indirecten Reizung durch faradische Ströme. Nur liegt bei der directen Reizung die Reizschwelle etwas tiefer als bei indirecten. Bei schwachen Strömen sind die Contractionen kurz und ohne Nachdauer, bei etwas stärkeren Strömen werden sie träge und nachdauernd. Die Nachdauer wächst mit der Stärke des Stromes. Einzelne Oeffnungsschläge geben auch hier bei directer Reizung immer nur kurze, blitzähnliche Zuckungen, selbst wenn man den faradischen Strom aufs höchste anschwellen lässt.

Die galvanische Erregbarkeit der Muskeln ist quantitativ entschieden erhöht, indem schon ganz schwache Ströme in den verschiedensten Muskelgebieten KaSz und AnSz hervorrufen und die Durchleitung eines Stromes durch einen Muskel deutliche Contractionen in den benachbarten Muskeln — durch Stromschleifen — hervorbringt.



Qualitativ zeigt sich, dass KaSz und AnSz sich ziemlich nahe stehen, manchmal jedoch tritt AnSz früher und stärker auf als KaSz. Was aber der ganzen Anomalie erst das eigentliche Gepräge aufdrückt, ist einerseits die Trägheit, andererseits die Nachdauer der Zuckung. Die Zuckungsträgheit tritt besonders leicht und früh auf bei AnS, und zwar schon bei minimalen AnS-Reizen, bei KaS dagegen erst bei stärkeren Strömen. Nachdauernd wird jedoch die träge Contraction in beiden Fällen, an der An sowohl, wie der Ka, erst nach Schliessung stärkerer galvanischer Ströme. Dabei bleibt z. B. am Gastroknemius eine tiefe Delle nach Entfernung der Electrode zurück, „wie wenn man die Electrode in einen zähen Teig eingedrückt hätte." Uebrigens lassen sich auch bei directer galvanischer Reizung der Muskeln, selbst bei starken Strömen, noch kurze Zuckungen auslösen bei momentaner Application der Electrode. Bemerkenswerth ist noch, dass directe galvanische Reizung der Muskeln auch hier, wie bei normalen Muskeln, nur Schliessungszuckungen giebt.

Wir haben noch einer wichtigen Erscheinung zu gedenken, welche ebenfalls mit grosser Constanz auftritt, es sind dies die wellenförmigen Contractionen, die in rhythmischer Folge über bestimmte Muskelgruppen (Fingerbeuger, Vastus int. und ext.) von der Ka zur An hinlaufen. In dem einen Falle befindet sich die eine Electrode (unverrückt!) in der Vola manus, die andere im Nacken oder auf dem Sternum, im anderen Falle sitzt die differente Electrode unverrückt auf dem Vastus int. oder ext., die indifferente auf der medialen resp. lateralen Seite der Kniescheibe.

Alle die geschilderten Erscheinungen an den Muskeln nach mechanischer und electrischer Reizung treten mit so grosser Regelmässigkeit auf, dass sie der Thomsen'schen Krankheit als durchaus eigenthümlich angesehen werden müssen. Erb nannte sie deshalb die „myotonische Reaction" derselben. Im übrigen ist der Befund ein fast durchweg negativer. Es müsste denn besonders hervorgehoben werden, dass in zwei Fällen sich ein mässiger Pruritus cutaneus fand, dass hie und da geringfügige Ausstellungen am Herzen notirt werden, und dass ein Kranker über Wallungen und Congestionen zum Kopfe klagte, ein anderer an profusen Schweissen nach leichten körperlichen Anstrengungen litt. Sonst lässt der körperliche und geistige Gesundheitszustand unserer Kranken nichts zu wünschen übrig.

Pathologische Anatomie.

Bezüglich der Einzelheiten im anatomischen Befund der Muskeln Myotonischer verweisen wir auf die Monographie Erb's. Hier sei nur kurz auf den Befund Jacoby's (15) aufmerksam gemacht, der gleichsam den anatomischen Ausdruck der abnormen Quer- und Längsstreifung



der Thomsen'schen Muskeln darstellt. Danach sind nämlich die Muskelelemente (Sarcous elements) einer Muskelfibrille vermehrt und verkleinert, aber dichter an einandergelagert, als im normalen Muskel, während gleichzeitig eine grössere Lockerung des Zusammenhanges der einzelnen Primitivfibrillen unter einander besteht.

Krankheitsverlauf, Prognose, Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Krankheit verläuft recht einförmig. Sie beginnt, wie wir gesehen haben, meist in der frühesten Kindheit, erfährt dann in ihrem weiteren Verlauf eine gleichmässige Steigerung und erreicht nach Eintritt der Pubertät ihre Höhe, um dann bis zum Tode des Patienten auf derselben Höhe, ohne wesentliche Schwankungen, zu verharren. In den wenigen Fällen, wo sie acquirirt zu sein scheint, beginnt sie erst nach Eintritt der Pubertät, aber immer im jungendkräftigen Alter, wächst dann schneller an zu ihrer Höhe, um ebenfalls in ihrer Gleichmässigkeit fortzubestehen, ohne zu einem abschliessenden Ende zu gelangen. — Heilungen sind bis jetzt nicht vorgekommen, Besserungen nur ganz vereinzelt. Die Prognose ist demgemäss quoad sanationem morbi eine ungünstige.

Die Diagnose unserer Krankheit dürfte gegenwärtig unter voller Würdigung der klinischen Erscheinungen und der Resultate der mechanisch-physikalischen Exploration keine Schwierigkeiten mehr bereiten. Wir haben es hier, um nocheinmal das Krankheitsbild kurz zu skizziren, durchweg mit jugendlichen Individuen zu thun, die in den allermeisten Fällen ein hereditäres Moment nicht vermissen lassen, mit Individuen von gleichmässig kräftig entwickelter Muskulatur ohne gleichzeitige Atrophie derselben. Bei ihnen tritt nun sehr früh — gewöhnlich schon in frühester Jugend — ein eigenthümlicher Zustand von Muskelspannung und Steifigkeit auf, und zwar jedesmal erst dann, wenn sie nach längerer Ruhe die ersten Bewegungen intendiren, oder wenn sie, unerwartet und plötzlich, von einem psychischen oder somatischen Reiz getroffen werden. Diese Muskelspannung charakterisirt sich als tonische resp. tetanische Contraction, mit ungewöhnlicher Nachdauer, die zunächst jede weitere intendirte Bewegung hemmt oder aufhebt, bis sie sich ganz allmählich löst und erschlafft. Erst bei fortgesetzter Bewegung werden die Contractionen immer kürzer, bis vollständige Rückkehr zur Norm eintritt und die Bewegungen denen völlig Gesunder gleichen. Beachten wir ferner die auf die Krankheit günstig resp. ungünstig einwirkenden äusseren Einflüsse, die vollständige Abwesenheit jeder anderen Anomalie bei unseren Kranken und die so charakteristische myotonische Reaction, so dürfte kaum eine andere Krankheit eine Veranlassung zur Ver-



wechselung mit der Thomsen'schen darbieten. Und doch ist vor Bekanntwerden unserer Krankeit als einer besonderen, selbstständigen Affection, angesichts derselben an Tetanie, Pseudohypertrophie und spastische Spinalparalyse gedacht worden! Wir müssen daher diejenigen Momente feststellen, durch welche die gedachten Krankheitsformen mit Sicherheit von einander unterschieden werden können.

Die Tetanie hat nur wenige Berührungspunkte mit unserer Krankheit. Sie befällt vorzugsweise Kinder oder doch jugendliche Individuen. Nach Ausbruch des Krampfes fühlen sich die Muskeln bretthart und gespannt an, das Bewusstsein ist dabei völlig erhalten, Sensibilitätsstörungen und sonstige nervöse Erscheinungen fehlen gänzlich, also ganz wie bei der Thomsen'schen Krankheit. Befindet man sich nun zum ersten Male einem Thomsen'schen Kranken gegenüber, bei dem der Krampfzustand augenblicklich vorüber ist, so kann man, wie Seeligmüller es gethan, sehr wohl an Tetanie denken. Doch eine nähere Prüfung dieser Zustände führt uns sofort auf den richtigen Weg zurück. Die Tetanie ist eine acut auftretende Krankheit, die sich in einzelnen tonischen Krampfanfällen kund giebt. Der tonische Krampf hat gewöhnlich eine bestimmte Localisation und Form, die sich von den myotonischen Krampfformen mit ihrer Unterschiedslosigkeit in der Localisation himmelweit unterscheiden. In der krampffreien Zeit erweist sich bei der Tetanie die mechanische und electrische Erregbarkeit der Nerven, namentlich im Gebiet des Facialis, erheblich gesteigert, bei unserer Krankheit eher herabgesetzt, dagegen ist die mechanische Erregbarkeit der Muskeln, im Gegensatz zu unserer Affection, dort nicht erhöht. Dort kann man jederzeit durch Druck auf den N. medianus oder die A. brachialis meist den Anfall beliebig hervorrufen (Trousseau'sches Phänomen), hier fehlt dieses Phänomen ganz und gar. Dort gelangt die Krankheit zu einem endlichen Abschluss, hier bleibt sie das ganze Leben hindurch stationär.

Mehr Analogien mit unserer Krankheit zeigt schon die Pseudohypertrophie der Muskeln und sie hat infolge dessen auch häufiger Veranlassung gegeben zur Verwechslung mit der Thomsen'schen Krankheit: In ätiologischer Beziehung decken sich ja vollständig beide Krankheitsformen. Dort wie hier tritt die Krankheit in frühester Kindheit auf, sehr häufig bei mehreren Geschwistern zu gleicher Zeit; in beiden Fällen finden wir anderweitige Neuropathien in der Familie. Auch bezüglich der Prävalenz des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen bieten beide Krankheiten Analoga. Klinisch ist die bedeutende Volumzunahme der Muskeln, besonders an der unteren Extremität und am Beckengürtel bei beiden Krankheitsformen das Auffälligste. Ihre gemeinschaftlichen Züge werden noch vermehrt durch die auch bei unserer Krankheit hin und wieder vorkommende Lordose im Lendenabschnitt



der Wirbelsäule. Endlich zeigen die beiderorts bestehenden Bewegungsstörungen einige gemeinsame Anklänge.

Damit sind aber auch die Analogien erschöpft und eine genaue Analyse der klinischen Erscheinungen, noch mehr aber das elektrische Verhalten der Muskeln überzeugen uns sofort von der völligen Verschiedenheit dieser beiden Krankheiten. Zunächst ist bei der Pseudohypertrophie die Bewegungsstörung ein dauernder Zustand, der sich bei Fortsetzung derselben Bewegung gar nicht ändert, jedenfalls sich nicht bessert, eher sich noch, durch die Ermüdung, verschlimmert. Sodann bestehen dort keine Muskelspannungen im Beginn der Bewegung. Der Gang ist dort watschelnd, die Kranken „klettern an sich herauf“, wenn sie sich vom Fussboden erheben oder einen Gegenstand aufheben sollen, hier steht der gestürzte Kranke wie ein völlig gesunder Mensch auf, sobald der Krampf sich gelöst hat. Die Erregbarkeit der Muskeln ist dort herabgesetzt und zeigt nie eine Spur von myotonischer Reaction, hier ist sie bedeutend gesteigert und in charakteristischer Weise verändert. Dass ferner die Thomsen'schen Muskeln sich prall-elastisch anfühlen, die bedeckende Haut in der Regel keinerlei Marmorirungen zeigt, die pseudohypertrophischen dagegen weich und schwammig und die Haut darüber Marmorirungen darbietet, das ist ein weiteres Unterscheidungsmerkmal. In pathologisch-anatomischer Hinsicht besteht dort, zum Unterschiede von den Thomsen'schen Muskeln, eine einfache, wenn auch nicht degenerative Atrophie einzelner Muskelfasern neben einer Hypertrophie von solchen. Die Zwischensubstanz zeigt eine bedeutende Zunahme durch Wucherung des interstitiellen Bindegewebes und durch das Fettgewebe.

Unsere Krankheit hat ferner eine gewisse Aehnlichkeit mit der spastischen Spinalparalyse. Diese Aehnlichkeit kann gefunden werden in dem Auftreten von Muskelspannungen, zumal an den Beinen bei intendirter Locomotion, welche durch die tonischen Contractionen, besonders des Quadriceps und Gastrocnemius, steif und ungelenk von statten geht; in der allmäligen Entwickelung und dem langsamen Verlauf der Krankheit; in dem Fehlen von Muskelatrophien, Sensibilitätsstörungen und Functionsanomalien der Blase, des Mastdarms und des Geschlechtslebens. Natürlich ist die Aehnlichkeit der beiden gedachten Affectionen eine noch grössere in den Fällen, wo die motorische Parese in dem Krankheitsbilde der sogenannten spastischen Spinalparalyse weniger hervortritt, wo die grobe Muskelkraft noch ziemlich erhalten ist, kurz in den Fällen spastischer Pseudoparalyse resp. Pseudoparese.

Trotzdem aber hat es gar keine Schwierigkeit, eine scharfe Grenze zwischen beide Krankheitsformen zu ziehen. Bei der Spinalparalyse treten die Spasmen bei jedem Versuch einer Bewegung auf, selbst nach längerer Fortsetzung einer und derselben Bewegung. Dieselben Spasmen



können auch sofort durch passive Bewegungen ausgelöst werden, eine Erscheinung, die bei unserer Krankheit vollständig vermisst wird. Bei jener Krankheit werden die Spasmen beherrscht und bedingt durch die abnorme Steigerung der Sehnenreflexe, sie sind also ausschliesslich reflectorischer Natur, bei unserer Krankheit besteht keine Steigerung der Sehnenreflexe und die Muskelspannungen sind vorzugsweise Reactionsweisen des tetanisirenden Willensreizes; dort jener charakteristische Gang der Kranken, der als „spastisch-paretischer" bezeichnet wird, hier ist der Gang nach Lösung der Spannung ein ganz normaler und endlich ist das Hypervolum der Muskeln unserer Kranken, welches dort fehlt und die Betheiligung an der Thomsen'schen Krankheit auch solcher Muskeln, welche von cerebralen Nerven innervirt werden, ein weiteres unterscheidendes Moment.

Schliesslich haben wir hier noch einer Muskelaffection zu gedenken, die unserer Krankheit nahe verwandt zu sein scheint und von Prof. A. Eulenburg (16) im Jahre 1886 unter dem Namen „Paramyotonia congenita" zum ersten Male beschrieben wurde. Dieses Leiden, welches zweifellos auf einer angeborenen, durch Vererbung übertragenen Functionsanomalie des Muskelsystems beruht (in dem von Eulenburg veröffentlichten Falle konnte die Affection durch 6 Generationen hindurch verfolgt werden), besteht in einer eigenthümlichen „Idiosynkrasie" fast aller willkürlichen Muskeln gegen Kälteeinwirkungen.

Die Reactionsweise der Muskeln ist jedoch bei den verschiedenen Muskelgruppen eine verschiedene. Die Gesichtsmuskeln, besonders die Orbiculares der Augen und des Mundes, werden durch die Einwirkung der Kälte vorübergehend rigid, „klamm", so dass das Sehen und Sprechen erschwert wird, nach dem Lachen der Mund leicht stehen bleibt. Ganz ebenso verhalten sich auch die Muskeln des Halses. An den Extremitätenmuskeln aber äussert sich das Leiden in einer lähmungsartigen Schwäche, welcher eine gewisse, kurze Zeit dauernde Rigidität und Klammheit als Vorläufer vorausgehen. Diese motorische Schwäche der Extremitäten hält Stunden bis Tage an. Wie die Kälte einen nachtheiligen, so üben Wärme, reichliche Mahlzeiten, warme Getränke u. a. einen günstigen und krampflösenden Einfluss aus.

Wir sehen also, dass in der That sehr viele Momente beiden Affectionen gemeinsam sind. Was sie aber von einander trennt, ist zunächst die klinische Thatsache, dass bei der Paramyotonie die Muskelsteifigkeit niemals durch den Einfluss des Willensimpulses, sondern immer

Anm. Auf die nahe Verwandtschaft der Paramyotonie mit der Thomsen'schen Krankheit weisen die Fälle von Martius und Friis hin, welche den Einfluss der Kälte auf den Ausbruch tonischer Contractionen in ganz eclatanter Weise darthun, ganz besonders aber die Fälle von Delprat, wo die Myotonie bei Descendenten einer „paramyotonischen" Familie auftritt.

nur unter dem Einfluss der Kälte eintritt, sodann aber ganz vorzüglich ihr Verhalten gegen mechanische und elektrische Reize: weder Steigerung der musculäen Erregbarkeit noch Nachdauer der Contractionen treten jemals bei der Paramyotonie hervor.

Anhangsweise wollen wir noch bemerken, dass Eulenburg für die volksthümlich mit dem Namen „Klammheit" bezeichnete Affection eine spastische Contraction der Muskelgefässe unter der Einwirkung von Kälte annimmt. Sonach wäre die Affection als vasomotorische Reflexneurose oder als spastische Angioneurose des willkürlichen Muskelapparates aufzufassen.

Die in neuester Zeit von Prof. Talma (17) unter dem Namen „Myotonia acquisita" beschriebenen Fälle haben mit der Thomsen'schen Krankheit sicher nichts gemein. Es handelt sich dabei lediglich um eine erworbene Convulsibilität beschränkter Muskelgruppen, die vermöge dieser ihrer Eigenschaft auf verschiedene Reize mit tonischen Krämpfen reagiren. Diese Krämpfe sind jedoch nicht an den Beginn einer Muskelaction gebunden, vielmehr treten sie um so leichter und intensiver auf, je länger die Muskeln in Anspruch genommen werden. Trotzdem aber beanspruchen diese Fälle ein hervorragendes Interesse, weil Talma in ihnen die von Erb so benannte myotonische Reaction constatirt und so den Beweis geliefert zu haben glaubt, dass letztere für die Thomsen'sche Krankheit keineswegs pathognomonisch sei. Doch scheint es, dass die von Talma gefundene Reaction sich nicht ganz mit der „myotonischen" deckt. Wir vermögen darin nur den Ausdruck einer hochgradigen Convulsibilität der Muskeln zu erblicken; daher ihre gesteigerte Anspruchsfähigkeit, auf geringfügige Reize zu reagiren und, bei wachsenden Reizen, mit nachdauerndem Tetanus zu antworten; wir vermissen aber darin die so charakteristische Form der Contractionen der Thomsen'schen Muskeln: die träge, idiomusculäre Zuckung, die Falten-, die Dellenbildung u. s. w.

Die richtige Erkenntniss der Thomsen'schen Krankheit, das möchten wir noch zum Schluss bemerken, hat auch eine grosse praktische Bedeutung, wie dies ja vielfach bereits hervorgehoben wurde, besonders für Militärärzte. Vor der Publication Thomsen's standen die Aerzte den Klagen solcher Kranken gegenüber über Steifigkeit, Starrheit der Muskeln, Behinderung der activen Bewegungen, vollständig rathlos da. Hatte man doch fast immer junge Leute vor sich von blühendem Aussehen, von kräftigem und stämmigem Körperbau und ganz besonders mit einer so mächtig entwickelten Musculatur, welche dem unvoreingenommenen Beobachter „jeden anderen Gedanken als den einer motorischen Behinderung nahe zu legen geeignet war!" Was Wunder also, wenn diese Klagen bei den Militärärzten kein Gehör fanden, die Kranken

für Simulanten angesehen und noch weiter beim Militärdienst, für den sie doch vollkommen untauglich sind, festgehalten wurden.

Jetzt aber, wo unsere Kenntnisse der Thomsen'schen Krankheit, besonders durch die Arbeiten von Erb, so wesentlich erweitert und gefördert sind, jetzt bedarf es in der That nur einiger Schläge mit dem Percussionshammer und einiger Schliessungen des galvanischen Stromes mit Ka und An an gewissen Muskeln, um sofort die Existenz des Leidens festzustellen und jede Simulation auszuschliessen! (Erb.)

Nachdem wir die Thomsen'sche Krankheit allseitig genügend beleuchtet zu haben glauben, gehen wir an die Darstellung eines Falles, der auf der medicinischen Klinik zu Breslau vom 22. Februar bis zum 2. Juni 1892 genau beobachtet und journalisirt wurde.

Für die so liebenswürdige Bereitwilligkeit, mit der mir die folgende Krankengeschichte zur Veröffentlichung überlassen wurde, spreche ich hier an dieser Stelle Herrn Prof. Kast meinen verbindlichsten Dank aus.

Krankengeschichte.

Georg Schmidt, 20 Jahre alt, Brauergeselle aus Kanth. Aufgenommen am 22. Februar 1892.

Anamnese. Der Vater des Pat. und ein Bruder von 26 Jahren starben an der Lungenschwindsucht, die Mutter und 2 Brüder im Alter von 24 und 18 Jahren sind gesund. Im Alter von 2 Jahren hatte Pat. Scharlach. Nachher will er, bis auf eine eitrige Entzündung an der linken Hand und dem linken Knie, nie krank gewesen sein. Seit seinem 16. Lebensjahre ist er Brauer. Vor $3^1/_2$ Jahren (also im Alter von $16^1/_2$ Jahren) bemerkte er, während er in der Brauerei arbeitete, zum ersten Male ein Steifigkeitsgefühl in beiden Beinen: Beim Treppensteigen konnte er das gestreckte Bein nicht wieder beugen, so dass er es zur Seite führen musste, und nur bis zu der Stufe, auf welcher der andere Fuss stand, hinaufbringen konnte. Wenn er beim Heben von Lasten die Unterarme gebeugt hatte, konnte er sie dann nicht sofort wieder strecken. Wenn er die Augenlider beim Waschen gerieben hatte, konnten sie nicht sogleich geöffnet werden; auch will er manchmal doppelt gesehen haben, weil, wie er glaubte, sich die Augen verdreht hätten. Bei Bewegungen des Kopfes wurde der Nacken ganz steif. Fasste er einen Gegenstand kräftig an, so blieb die Hand geschlossen und Pat. vermochte sie nicht gleich wieder zu öffnen. Ferner trat beim Husten und auch beim Bücken ein Gefühl von Steifigkeit in der Bauchmusculatur ein. Beim Essen bekam er oft die Kinnladen nicht mehr auseinander, auch will er manchmal unverständlich gesprochen haben, weil der Kehlkopf zusammengezogen war, doch hat er niemals Anfälle von Athemnoth gehabt.

Alles dies tritt in weit höherem Maasse bei kalter, regnerischer oder schneeiger Witterung hervor, bei gutem Wetter geht es ihm bedeutend besser; an warmen Tagen und in Bettlage ist die Steifigkeit nur gering. An kalten Tagen soll das Wetter solchen Einfluss haben, dass, selbst wenn er im Bette liegt und den Körper warm hält, die Steifigkeit eintritt und dass er den jedesmaligen Umschlag in kältere Witterung durch Auftreten von Steifigkeit in den Gliedern vorausfühlt.

Der Kranke giebt noch an, dass keiner seiner Verwandten, soweit er sie kennt, an ähnlichen Beschwerden gelitten habe.



Status praesens. Pat. ist von kleiner Statur, geringem Fettpolster, hat eine kräftige, am Schultergürtel übermässig entwickelte Musculatur.

Umfang des Oberarmes	rechts	27	cm,	links	27	cm,
„ „ Unterarmes	„	25,5	„	„	25,5	„
„ „ Oberschenkels	„	46,6	„	„	46	„
„ „ Unterschenkels	„	32	„	„	32	„

Die Musculatur fühlt sich überall derb aber nirgends abnorm gespannt an, auch ist der passive Widerstand an den Armen nicht erhöht, ebenso auch nicht an den Unterschenkeln; bei passiven Bewegungen der Oberschenkel in den Hüftgelenken dagegen contrahiren sich sowohl die Extensoren wie die Flexoren und Adductoren abnorm stark. Beim Treppensteigen tritt keine Steifheit der Musculatur ein, dagegen tritt das Steifigkeitsgefühl in der linksseitigen Quadricepsmusculatur beim Besteigen eines Stuhles auf. Drückt der Kranke die Kniee durch, so vermag er erst nach 15 bis 20 Secunden den Unterschenkel wieder ordentlich zu beugen. Starke Beugebewegungen der Unterschenkel, sowie Beugungen des Fusses rufen keine nachdauernden Contractionen hervor. Wenn Pat. Finger und Hand kräftig flectirt, so dauert es 5—10 Secunden, ehe er die Finger resp. die Hand wieder strecken kann. Streckt er den Unterarm aus, so kostet es ihm einige Mühe, ihn wieder zu beugen.

Wenn er die Augen eine Zeit lang fest geschlossen hat, so bekommt er die Augenlider nur sehr langsam in die Höhe. Presst er die Kiefern fest aufeinander, so kann er den Mund nur mit einiger Anstrengung öffnen. Im Bereich der Zunge und des weichen Gaumens ist nach Bewegungen kein Steifigkeitsgefühl vorhanden. Dreht er den Kopf stark nach einer Seite, so kann er ihn nicht sofort wieder gerade stellen. Nach tiefen Inspirationen kann er sofort wieder ausathmen.

Die Bewegungen werden im Allgemeinen mit ziemlich grosser Kraft ausgeführt. Der Händedruck ist jedoch auf beiden Seiten nur von mittlerer Stärke.

Dynamometer: rechts 95, links 90.

Patellar- und Achillessehnenreflexe sind lebhaft, aber nicht gesteigert.

Mechanische Nervenerregbarkeit.

Beklopfen der grösseren Nervenstämme (Facialis, Accessorius, Ulnaris, Medianus, Peroneus) ruft nur am Accessorius deutliche Zuckungen hervor.

Mechanische Erregbarkeit der Muskeln.

Beklopft man im Gesicht die mimischen Muskeln, so bekommt man bei allen diesen (M. risorius, zygomaticus, depressor ang. oris, levator menti) eine langsame, träge Zuckung, welche 2—6 Secunden Nachdauer zeigt. Auch durch Beklopfen der Zunge bekommt man diese träge Reaction und tiefe Dellenbildung mit Nachdauer von 3 Secunden. Besonders schön kann man an den Mm. deltoidei und pectorales durch Beklopfen mit dem Percussionshammer lange Dellenbildung erzeugen mit 8 resp. 3—5 Secunden Nachdauer, ebenso an dem M. cucullaris (3 bis 5 Secunden Nachdauer). An den Bauchmuskeln gelingt dies nicht gut, wohl aber am oberen Theil der Unterschenkelstrecker mit 3 Secunden Nachdauer, ferner auch am M. triceps.

Knetet man den M. biceps zwischen den Fingern, so entsteht eine Contraction desselben, noch schöner ist das Vorspringen des Muskelbauches beim Kneten des Supinator longus. Beklopft man die Strecker der Hand oder der einzelnen Finger, so contrahiren sich dieselben in exquisit träger Weise und bleiben 3—5 Secunden lang nach Aufhören des Schlages noch in Contraction, nicht so deutlich ist dies bei den Flexoren der Hand.



Electrische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln.

Die faradische Erregbarkeit der Nerven ergiebt, was den Rollenabstand bei der Minimalzuckung betrifft, normale Verhältnisse. Auch bei galvanischer Reizung der Nerven tritt die Minimalzuckung innerhalb der normalen Grenzwerthe ein:

	Faradisch		Galvanisch	
	rechts	links	rechts	links
N. frontalis	155 mm,	155 mm.	1,8 M.-A.,	1,0 M.-A.
„ accessorius	175 „	175 „	0,2 „	0,2 „
„ ulnaris	165 „	165 „	0,4 „	0.3 „
„ peroneus	150 „	150 „	1,0 „	1,1 „

Bei Application mittelstarker faradischer Ströme auf die Nerven sowohl, wie Muskeln direct, tritt eine Nachdauer der Contraction von 5—10 Sec. ein.

Galvanische Reizung vom Nerven aus ergiebt überall kurze, blitzartige Zuckungen, ohne Nachdauer; bei labilar Anwendung des galvanischen Stromes aber stellt sich eine exquisite Nachdauer von 10—15 Secunden ein (N. peroneus resp. ulnaris).

Bei directer Reizung der Muskeln mit dem galvanischen Strom erhält man, bei geringen Stromstärken, kurze Zuckungen, bei etwas grösseren (5 M.-A. bei den Extensoren der Hand) exquisit träge Zuckungen, letztere besonders schön an den Gesichtsmuskeln. Erst bei sehr starken Strömen (20 M.-A. und mehr) tritt an einzelnen Muskeln eine sehr geringe Nachdauer ein (z. B. Vast. int. und Tibialis ant.).

Rhythmische, wellenartige Muskelcontractoinen bei labiler Anwendung des galvanischen Stromes zu erzeugen, gelang bisher, trotz vielfacher Versuche, nicht.

Zuckungsformeln einiger Nerven und Muskeln.

N. peroneus:	KaSz	8	Elemente	N. ulnaris:	KaSz	0,3	M.-A.
	AnSz	11	„		AnSz	0,5	„
	AnOz	15	„		AnOz	5	„
	KaSTe	16	„		KaSTe	21	„
	KaOz	—	„		KaOz	—	„
M. tibialis ant.:	KaSz	9	„	M. flexor ulnar.:	KaSz	0 2	„
	AnSz	11	„		AnSz	0,5	„
	KaSTe	17	„		KaSTe	13	„
	AnOz	—	„		AnSTe	15	„
	KaOz	—	„		AnOz	—	„
					KaOz	—	„

Das Verhalten der mechanischen, faradischen und galvanischen Erregbarkeit der Nerven und Muskeln in unserem Falle ergiebt sich am deutlichsten aus der umstehenden Tabelle.

Hier bedeutet: Z. = Zuckung, tr. Z. = träge Zuckung, pr. Z. = prompte Zuckung, 0 = keine Zuckung, ND. = Nachdauer.

5. März. Die myotonischen Erscheinungen treten, nachdem der Patient eine halbe Stunde im Freien geweilt hat, in sehr verstärktem Maasse auf. Es ist dann auch in exquisiter Weise die myotonische Reaction in den verschiedensten Körpermuskeln hervorzurufen. Wellenförmige Bewegungen aber konnten bis jetzt nicht erzeugt werden.

Noch am nächsten Tage war die Muskelsteifigkeit erheblicher als sonst, und besonders in den Händen vorhanden.

	N. facialis.	N. accessorius.	N. hypogloss.	N. axillaris.	N. radialis.	N. cruralis.	N. ischiadicus.	N. tibialis.	N. peroneus.
1. Mechanische Nerven-erregbarkeit	0	schw. Z. im Cucullaris	?	0	0	0	?	0	0
2. Mechanische Muskel-erregbarkeit	M. risor. tr. Z. 2 Sec. ND. M. zygom. tr. Z. 6 Sec. ND. M. depress. oris tr. Z. 4 Sec. ND. M. lev. ment. tr. Z. 6 Sec. ND.	tr. Z. mit Dellenbildung 3—5 Sec. ND.	3 Sec. ND. deutliche Dellenbildung	Dellenbildung im vord. Bauch, bis 8 Sec. ND., seitl. u. hint. bis 4 Sec. ND.	tr. Z. (3—5 Sec. ND.)	tr. Z. schwache Dellenbildung 3 Sec. ND.	?	geringe Dellenbildung 3 Sec. ND.	tr. Z. 4 Sec. ND. im M. tib. ant.
3. Faradische Nervenreizung	Keine deutliche ND., auch nicht bei starken Strömen	2 Sec. ND.	keine ND.	2—3 Sec. ND.	5 Sec. ND. in allen Muskeln	20—25 Sec. ND.	5—10Sec.ND.	keine deutliche ND.	10—20 Sec. ND.
4. Faradische Muskelreizung	Keine deutliche ND.	2—3 Sec. ND. träger Abfall	keine ND.	5 Sec. ND. im vord. Bauch, seitl. u. hint. kurze ND.	5 Sec. ND. in allen Muskeln	15—20 Sec.	M. biceps 4—8 Sec. ND.	keine deutliche ND.	10—20 Sec. ND.
5. Galvanische Nervenreizung	Kurze Z., ohne ND.	pr. Z. ohne ND. (labil)	?	keine ND. kurze Z.	pr. Z.	pr. Z.	pr. Z.	pr. Z.	bei labiler Reizung 10 bis 20 Sec. ND.
6. Galvanische Muskelreizung	Nur im M. corrug. supercil. dext. tr. Z.	pr. Z. ohne ND.	tr. Z. keine ND.	2—4 Sec. ND. im vorderen Bauch	exquisit tr. Z. keine ND.	tr. Z. 3 Sec. ND.	tr. Z. 5 Sec. ND.	tr. Z. besond. bei AnS.	3 Sec. ND. tr. Z. AnSz > KaSz.

Nach 2 Tagen Aufenthalts im warmen Zimmer war die Muskelsteifigkeit ganz geschwunden, wieder die Fingerbewegungen ausgenommen. Gleichzeitig wurde auch die myotonische Reaction undeutlich. Pat. erhält täglich ein warmes Bad.

17. März, Abends. Die Stärke der myotonischen Störungen wechselt, sie ist im Allgemeinen aber geringer als früher. Die träge Zuckung und Nachdauer bei mechanischer Erregung lässt sich an einzelnen Muskelgruppen, z. B. Zunge und den Extensoren der Hand, constant nachweisen, ebenso die Dellenbildung, namentlich schön am M. deltoideus und an der Zunge. Dagegen sind träge Zuckung und Nachdauer bei Application des faradischen und galvanischen Stromes entschieden weniger stark als vor etwa 14 Tagen.

20. März. In der letzten Zeit sind die myotonischen Erscheinungen im Ganzen noch etwas geringer geworden, doch lassen sich beim Schliessen der Augen, sowie bei verschiedenen anderen willkürlichen Bewegungen die charakteristischen Störungen noch leicht erkennen. Constant war in letzter Zeit, dass Pat. subjectiv Abends weniger die Behinderung seiner willkürlichen Bewegungen empfand als Morgens, dass auch die objectiven myotonischen Störungen Morgens deutlicher ausgesprochen sind. Heute früh liess sich auch bei Anwenduug des faradischen Stromes, namentlich schön am Biceps und Tibialis ant., die Nachdauer constatiren. Eine Abnahme der myotonischen Störungen unmittelbar nach einem warmen Bade (29° R.) ist nicht zu constatiren.

23. März, Abends. Bei längerem Durchleiten eines starken galvanischen Stromes (25 Elemente) durch den rechten Arm, treten an der Musculatur des Oberarms, schwächer auch an der des Unterarms, deutliche oscillirende Zuckungen auf, besonders deutlich sind diese Zuckungen am Triceps.

4. April. Heute gelang es zum ersten Male beim Durchleiten eines sehr starken Stromes (über 30 M.-A.) durch den Oberschenkel — Anode in der Inguinalbeuge, Kathode in der Gegend des Cond. medialis — wellenförmige Contractionen, welche von unten nach oben fortschritten, hervorzurufen.

11. April. Gestern war die myotonische Störung bei willkürlichen Bewegungen wieder stärker ausgeprägt. Die laryngoskopische Untersuchung ergab vollkommen prompte Bewegung der Stimmbänder.

25. Mai. Mit dem Eintreten wärmerer Witterung ist bei dem Patienten eine erhebliche Besserung bei willkürlichen Bewegungen eingetreten. Auch die Nachdauer bei Anwendung galvanischer und faradischer Ströme ist geringer, dagegen lässt sich träge Zuckung und Nachdauer bei mechanischer Reizung, besonders an den Extensoren der Hand, in unveränderter Weise constatiren. Auch wurde wiederholt festgestellt, dass bei oft wiederholter mechanischer Reizung eine Abnahme der Trägheit und Nachdauer nicht eintrat, während dies doch bei willkürlichen Bewegungen und bei elektrischer Reizung deutlich der Fall ist.

2. Juni. Pat. fühlt sich so weit gebessert, dass er versuchen will, wieder zu arbeiten. Er verlässt heute die Klinik.

Im Anschluss an die Mittheilung der Krankengeschichte unseres Pat. wollen wir noch einige an ihm angestellte Beobachtungen etwas näher mittheilen.

Es wurden bei ihm Versuche über die Beziehungen zwischen Reizdauer und Nachdauer angestellt. Von vornherein konnte diese Frage nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Einerseits wäre es möglich gewesen, dass ein längerer Reiz eine längere Nachdauer bewirkte, da wir ja annehmen müssen, dass durch den Reiz, resp. durch die von ihm hervorgerufene Muskelcontraction diejenigen Veränderungen in der Muskelsubstanz (oder in den Nervenendigungen) hervorgerufen werden, welche die Nachdauer bewirken. Es wäre demnach a priori möglich gewesen, dass diese Veränderungen um so stärker ausfallen würden, je länger der Reiz an-



dauert. Andererseits aber zeigen die willkürlichen Bewegungen bei der Thomsenschen Krankheit eine um so kürzere Nachdauer, je öfter sie wiederholt werden, und das Gleiche hat P. Seifert und neuerdings Jolly auch für die elektrische Reizung constatirt: „Wenn man wiederholt ohne grössere Pausen galvanisch oder faradisch reizt, so werden die Zeiträume der Contractionsnachdauer immer kürzer; die Nachdauer verschwindet schliesslich ganz. Es verhalten sich also auch hierin die Muskeln dem elektrischen Reiz gegenüber in ganz analoger Weise wie zum Willensreiz." Das gleiche Verhalten liess sich auch in unserem Falle constatiren, und dem entsprechend war es denkbar, dass eine länger andauernde Reizung ähnlich wirken würde, wie eine öfter wiederholte, d. h. dass sie die Nachdauer herabsetzen würde.

Versuchsprotokolle.

(RD. = Reizdauer, ND. = Nachdauer.) Die nacheinander aufgeführten Versuche an demselben Muskel wurden hintereinander mit kurzen Pausen (von $^1/_2$ bis 2 Minuten) vorgenommen.

6. April. **A. Galvanische Reizung.**

1. M. gastrocnemius dext. . . .	RD.	10 Sec.,	ND.	34	Sec.
	„	20 „	„	13	„
	„	30 „	„	24	„
2. M. extens. hall. long. dext. . .	„	10 „	„	2	„
	„	20 „	„	2	„
3. M. extens. cruris dext. . . .	„	10 „	„	54	„
	„	20 „	„	45	„
	„	30 „	„	10	„
4. M. vastus ext.	„	60 „	„	0	„
	„	2 „	„	44	„
	„	30 „	„	0	„
	„	2 „	„	21	„
	„	30 „	„	0	„
	„	60 „	„	11	„

7. April. **B. Faradische Reizung.**

5. M. rectus femoris dext. . . .	RD.	60 Sec.,	ND.	7	Sec.
	„	10 „	„	5	„
	„	5 „	„	3	„
6. M. rectus femoris sin. . . .	„	5 „	„	10	„
	„	10 „	„	8	„
7. M. extensor digitorum comm. .	„	4 „	„	34	„
	„	60 „	„	0	„
8. M. gastrocnemius dext. . . .	„	7 „	„	30	„
	„	30 „	„	0	„
	„	5 „	„	10	„
9. M. gastrocnemius sin. . : .	„	30 „	„	0	„
	„	5 „	„	3	„
	„	10 „	„	fast 0	„
10. M. biceps dext.	„	55 „	„	0	„
	„	2—3 „	„	3—4	„
	„	15 „	„	4	„
11. M. vastus ext. dext.	„	30 „	„	0	„
	„	2 „	„	2	„
12. M. gastrocnemius int. dext. .	„	60 „	„	5	„
	„	5 „	„	30	„



Diese Versuche haben, wie man sieht, keine ganz constanten Resultate ergeben. Indess in denjenigen Versuchen, in denen die Reizdauer bis auf 30—60 Sec. ausgedehnt wurde, war die Nachdauer nach diesen langdauernden Reizungen fast immer kürzer, als nach einer darauf folgenden kurzdauernden. Besonders deutlich ist dieses Ergebniss bei den Versuchen 4 (galvanische Reizung) und 8, 9, 10, 11 und 12 (faradische Reizung). So verschwand z. B. die Nachdauer bei langdauernder Reizung in den Versuchen 4, 8, 9, 10 und 11 völlig, während eine gleich darauf vorgenommene Reizung von nur 2—5 Secunden Dauer eine Nachdauer von mehreren Secunden (bis 44 Sec.) hervorrief.

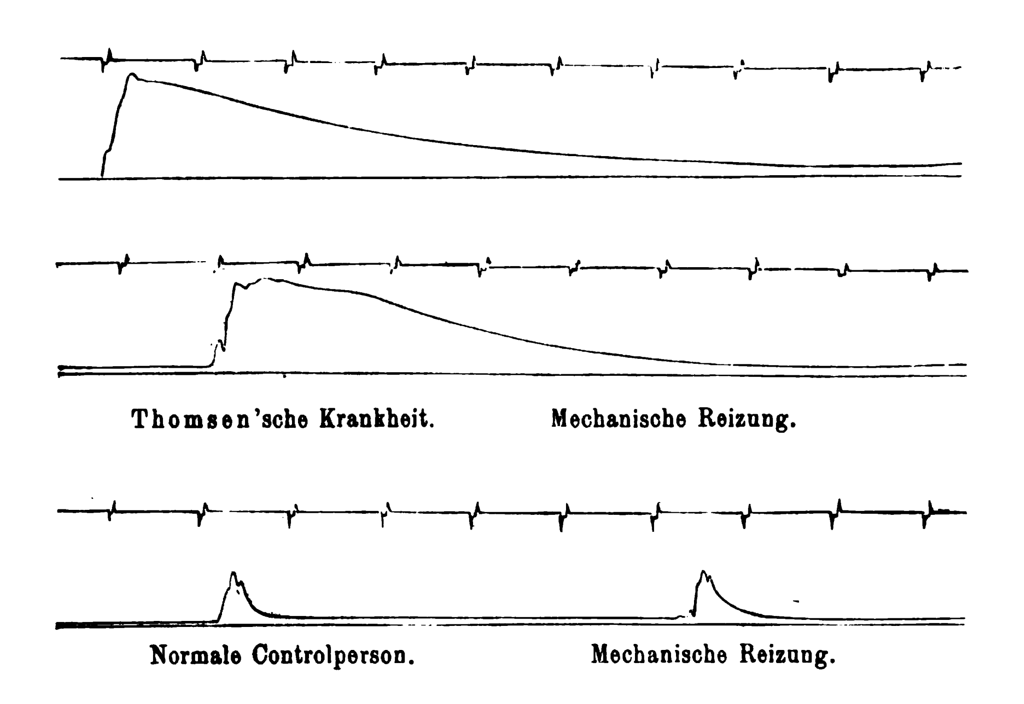
Dasselbe Verhalten zeigte sich meist auch bei willkürlicher Contraction der Muskeln. Hiess man z. B. den Patienten die Augen schliessen und gleich wieder öffnen, so brachte er dies nicht zu Stande, sondern es zeigte sich eine deutliche Nachdauer von 3—5 Sec.; liess man ihn dagegen die Augen für 30 Sec. oder länger fest schliessen und erst nach dieser Zeit öffnen, so konnte er dies momentan mit ungefähr derselben Promptheit, wie ein normaler Mensch. Der Pat. gab bei diesen Versuchen spontan an, dass er während des längeren Schliessens der Augen fühle, wie sich die Spannung, die er anfangs in dem innervirten Muskel empfand, allmälig löste, und er vermochte selbst den Moment anzugeben, in dem er die Augen ohne Behinderung wieder öffnen konnte. In ähnlicher Weise, wie es uns das subjective Empfinden des Pat. für die willkürliche Innervation andeutet, dürfen wir wohl auch für die elektrische Reizung annehmen, dass bei längerer Dauer derselben die durch sie hervorgerufenen Veränderungen der Muskelsubstanz, welche zur Nachdauer führen würden, bereits während der fortgesetzten Reizung wieder rückgängig werden.

Graphische Darstellung der myotonischen Zuckungscurven.

Der Ablauf der Zuckung bei mechanischer Reizung des Muskels wurde in unserem Falle graphisch aufgenommen [1]). Dies geschah mit freundlicher Unterstützung des Herrn Privatdocenten Dr. Hürthle in folgender Weise: Der Unterarm des Pat. wurde auf einen kleinen Tisch gelegt, so dass die Hand frei herabhing. Die Bewegungen der letzteren wurden in bekannter Weise mittelst Luftübertragung (Marey-sche Trommeln) am Kymographion aufgezeichnet. Die mechanische Reizung geschah durch Beklopfen der Dorsalfläche des Unterarms mit dem Percussionshammer. (Eine kleine Zacke, welche bei den meisten so gewonnenen Curven am Beginn des Anstiegs der Curve sichtbar wird, entstand offenbar durch die mit der mechanischen Reizung verbundene Erschütterung.) Zum Vergleich wurde in ganz derselben Weise bei einem normalen Menschen die Muskelzuckung bei mechanischer Reizung aufgeschrieben.

Die auf der umstehenden Seite reproducirten Curven geben eine sehr deutliche Vorstellung von dem Unterschiede zwischen beiden Zuckungsarten. (Die Zeitmarken bedeuten Secunden.) Sie zeigen wie bei der Thomsen'schen Krankheit sowohl der aufsteigende wie der absteigende Theil der Curve, der letztere aber in ungleich höherem Maasse, verlängert sind. Die Ausmessung ergiebt, dass der Anstieg bei der Thomsen'schen Krankheit etwa doppelt so lange dauert, als beim normalen Menschen. Der Abstieg lässt sich, weil er zuletzt zu allmälig erfolgt, nicht genau begrenzen, doch ergiebt sich bei einem Blick auf die Curven, dass seine Dauer beim gesunden Menschen sicher weniger als 1 Secunde, bei Thomsen'scher Krankheit ungefähr 6 Secunden beträgt.

1) Derartige myographische Aufnahmen sind bei Thomsen'scher Krankheit schon vielfach gemacht worden, so von Ballet und Marie, von Pitres und Dallidet, Danillo, Blumenau, Hale White u. A.



Epikrise.

Der vorliegende Fall gehört ohne Zweifel zu den reinen typischen Fällen Thomsen'scher Krankheit. Ist doch die Symptomatologie dieser Krankheit in unserem Falle mit der grössten Vollständigkeit vertreten, und die myotonische Störung und Reaction in der unzweideutigsten Weise nachgewiesen! Speciell die myotonische Reaction zeigt alle Phänomene, welche zuerst von Erb an seinen Kranken beobachtet wurden: Wir sehen hier die nachdauernden Contractionen in jeder Form nach mechanischer, die trägen und nachdauernden Zuckungen nach galvanischer Reizung der Muskeln und endlich die „oscillirenden“ und wellenförmigen Contractionen, welche letzteren in rhythmischer Folge von Ka. zu An. an den Adductoren ablaufen.

Wir sehen ferner, wie sich dieselben äusseren Einflüsse auch auf die spastische Disposition unseres Kranken geltend machen, ja bei diesem in weit auffallenderer Weise, als bei seinen Leidensgenossen.

Ausgezeichnet ist unser Fall durch den Mangel jedes ätiologischen Moments. In dieser Hinsicht zeigte er eine vollständige Uebereinstimmung mit dem von G. Fischer beschriebenen Falle: hier wie dort tritt das Leiden erst nach der Pubertät mit $16^1/_2$ Jahren auf. Ob wir in solchen Fällen eine angeborene tonische Anlage der Muskeln ausschliessen und die Möglichkeit einer Acquisition annehmen müssen, oder ob wir die Annahme eines tardirten Ausbruchs derselben unter Vorausetzung ihrer virtuellen Existenz von der Geburt her, für zulässig erachten, dies zu entscheiden, fühlen wir in uns den Beruf nicht. Fast



möchten wir uns aber der letzteren Annahme hinneigen; denn wie wäre sonst die Hypertrophie der Muskeln, die doch auch in den angeblich acquirirten Fällen besteht und zu dem Leiden, wie wir gesehen haben, die engsten Beziehungen hat, mit der Annahme einer Acquisition in Einklang zu bringen? In diesem Falle müsste doch die Hypertrophie mit dem Manifestwerden des Leidens zu gleicher Zeit auftreten, was aber nirgends der Fall ist. Wenigstens finden wir in keiner bezüglichen Anamnese erwähnt, dass zugleich mit dem Auftreten von Muskelsteifigkeit eine Volumzunahme der Muskeln constatirt sei.

Von Interesse ist ferner ein neues Moment, welches durch die genaueste klinische Exploration unseres Kranken gewonnen wurde, dass nämlich die Reizdauer auf die Nachdauer der Muskelcontraction bei mechanischen Reizen keinerlei Einfluss hat, während sie, wie die Fortsetzung willkürlicher Bewegungen, im umgekehrten Verhältniss zur Nachdauer steht bei elektrischen, faradischen wie galvanischen, Reizungen. Daraus geht aber zugleich hervor, dass die mechanische Erregbarkeit der Muskeln das sicherste und beste Reagens darstellt für die Feststellung der Thomsen'schen Krankheit.

Uebereinstimmend mit dem elektrischen Befund Fischer's ist endlich die bei unserem Kranken beobachtete Erscheinung, dass KaOz auch vom Nerven aus mit den stärksten Strömen nicht zu erzielen war.

Im Anschluss an den eben beschriebenen Fall sei uns eine kurze Zusammenstellung derjenigen typischen Fälle Thomsen'scher Krankheit gestattet, welche seit der letzten Publication Erb's noch bekannt geworden sind.

1. Alex Cook und Benj. Sweeten(18), 19jähriger Tischler. Ausgesprochene Heredität. Vater, eine ältere Schwester des Pat. und ein Vetter des Vaters leiden an derselben Krankheit. Typische myotonische Bewegungsstörung, besonders an den Extremitäen. Angaben über MyR. fehlen. Pat. leidet an profusem Schweiss nach sehr geringen Anstrengungen.

2. Hale White(19), 19jähriger Jüngling. Exquisite Heredität. Vater, zwei Basen und eine Tochter desselben leiden an derselben Krankheit. Beginn im 9. Lebensjahre. Typische sehr ausgebreitete myotonische Störung. Sensibilität und Reflexe normal. Grobe Kraft etwas vermindert. Auf mechanische Reizung reagiren Nerven (?) und Muskeln mit nachdauernden Contractionen. Darstellung der MyR. ungenau. Erb's wellenförmige Contractionen konnten nicht hervorgerufen werden. In tiefer Narkose keine Reaction auf den elektrischen Strom. Hypertrophie der Muskelfibrillen. undeutliche Querstreifung, Vermehrung der Kerne, keine Vermehrung des interstitiellen Gewebes.

3. und 4. George Heoschill(20). 2 Brüder im Alter von 28 und 18 Jahren. Heredität. Von 10 Geschwistern leiden 5 an der Myotonie.

5. Dreschfeld(21). Ausgesprochene Heredität. 2 Brüder des Pat. und ein Grossonkel haben dasselbe Leiden. Beginn in frühester Kindheit.

6. Jolly(22), 20jähriger Schuhmacher. Beginn in frühester Kindheit. Athletische Entwickelung der Musculatur der Beine. Typische myotonische Störung und



Reaction. Wiederholung des elektrischen Reizes bewirkt, dass die Nachdauer immer kürzer wird, bis sie zuletzt verschwindet. Jolly nimmt an, dass in den Thomsen-schen Muskeln die contractionserregende Substanz in grösserer Menge gebildet und weniger rasch weggeschafft wird, und erblickt die Ursache in einer „Störung des Chemismus".

7.—9. A. Fries (23).

I. 39 Jahre alter Cigarrenschachtelarbeiter. Keine Heredität. Beginn in frühester Kindheit. Typische, sehr ausgebreitete myotonische Störung. Auffallender Einfluss der Kälte, die spontane Contractionen in den Gesichtsmuskeln bewirken kann. Stark entwickelte Musculatur. Sehnenreflexe herabgesetzt. Hautreflexe normal. Typische MyR. Wellenförmige Contractionen konnten nicht erzeugt werden.

II. 10 Jahre alter Sohn des vorigen. Dasselbe typische Bild.

III. Jüngster Sohn des vorigen, 1 Jahr alt. Myotonische Störung deutlich. MyR. noch nicht ausgebildet. Starke Entwickelung der Musculatur.

10. Huet (26), 34jähriger Spiegelarbeiter, stammt aus neuropathischer Familie; leidet von Jugend auf an seiner Krankheit. Typische myotonische Störung und Reaction.

11. und 12. Delprat (24), 2 Brüder von 19 und 14 Jahren, stammen aus einer „paramyotonischen" Familie. Typische myotonische Störung und Reaction.

Theoretisches über das Wesen der Thomsen'schen Krankheit.

So durchsichtig und klar die klinischen Erscheinungen sind, so gesetzmässig auch ihr Ablauf ist; so wichtige Ergebnisse die mikroskopische Untersuchung der Muskeln, und ganz besonders die klinische Exploration der Kranken auch immer zu Tage gefördert hat: das eigentliche Wesen der Krankheit ist uns auch heute noch ein Buch mit sieben Siegeln!

Was ist sie nun? Stellt sie eine Psychopathie, eine Neuropathie oder eine Myopathie dar.[1])

In der That finden alle 3 Möglichkeiten ihre gewichtigen Vertreter.

Thomsen, der sich die Ansicht Charles Bell's zu eigen macht, zählt sie zu den Psychosen. Er verlegt die Störung in die Sphäre des Willens und hält eine Willenshemmung, eine mangelhafte Geltendmachung des Willens für vorliegend.

Bartels in Kiel, dessen Gutachten Thomsen eingeholt hat, sieht eine eigenthümlice, durch psychische Erregung veranlasste perverse Innervation motorischer Elemente als das Wesen der Krankheit an. Allein beide Ansichten stehen in Widerspruch mit den klinischen Thatsachen. Eine Willenshemmung liegt schon deshalb nicht vor, weil gerade die erste Bewegung auf den Willensimpuls prompt erfolgt. Ja, der Impuls des Willens verschafft sich eine solche Geltung, dass er nur etwas anzuwachsen braucht, um gleich tetanisirend zu wirken. Lässt

1) Die sehr ansprechende Theorie Jolly's emancipirt sich zu sehr von den gefundenen Veränderungen der Thomsen'schen Muskeln.



man z. B. einen Kranken den Arm kräftig ausstrecken, so erfolgt die Streckung prompt, aber die Streckmuskeln verharren in der tetanischen Contraction, während welcher die nächste gegensätzliche Bewegung, die Beugung, natürlich nicht ausführbar ist. In dem letzteren Moment darf man aber eine „mangelhafte Ausübung des Willens" ebenso wenig erblicken wie in der Bewegungsunfähigkeit eines Gebundenen. Es ist aber auch keine durch psychische Erregung veranlasste perverse Innervation, denn wo soll hier das psychische Moment liegen? Der Kranke wird ja nicht psychisch erregt, sondern ruhig aufgefordert, seinen Willen kräftig zur Geltung zu bringen und der Effect, die nachdauernde tetanische Contraction, bleibt nicht aus.

Für den neuropathischen Ursprung des Leidens tritt Seeligmüller ein, dem sich auch Rieder anschliesst. Diese Beobachter reihen das Leiden in die spastischen spinalen Paralysen ein und speciell Seeligmüller präsumirt für dasselbe eine ererbte oder angeborene Affection der Seitenstränge des Rückenmarks. Ganz abgesehen davon, dass uns jede anatomische Grundlage für diese Ansicht fehlt, erscheint sie uns noch aus folgenden Gründen nicht acceptabel:

1. Bietet das Nervensystem unserer Kranken klinisch nichts Abnormes dar: die Reflexbewegungen sind nicht gesteigert, die Erregbarkeit der Nerven erweist sich gegen mechanische und elektrische Reize normal, jedenfalls aber zeigt sich keine Steigerung derselben. Auch fehlt es hier an jeder lähmungsartigen Erscheinung und selbst eine motorische Schwäche besteht bei unseren Kranken nicht.

2. Dagegen sind alle wichtigen klinichen Thatsachen am Muskel festgestellt: abnorm gesteigerte Erregbarkeit auf mechanische oder elektrische Reize; abnorme Zuckungscurve, Nachdauer nach directer Application des Reizes.

3. Kann man sich a priori sehr schwer vorstellen, und das ist wohl der schwerwiegendste Grund gegen die Annahme einer materiellen Affection im Rückenmark, dass eine Krankheit wie die Thomsen'sche, die nur unter ganz bestimmten Bedingungen jeweils in die Erscheinung tritt, um dann nach kurzer Dauer vollständig normalen Zuständen Platz zu machen und unter den gegebenen Bedingungen immer wieder von Neuem aufzutreten, auf eine solche unveränderliche anatomische Grundlage basirt sein soll. In dieser Beziehung müssen wir durchaus Möbius(25) beistimmen, der in seinem trefflichen Referat über die Thomsen'sche Krankheit sich folgendermaassen äussert: „dass der Thomsen'schen Krankheit keine grobe Läsion des Nervensystems oder der Musculatur zu Grunde liegen kann, bedarf der Begründung nicht." Es besteht eben nur eine Functionsstörung der Art, dass die willkürlichen Muskeln tetanisirende Reize in abnormer Weise beantworten. Nach diesem Autor repräsentirt die Myotonie eine functionelle Störung.



Soweit nun letztere nur die Muskeln beträfe, könnten wir uns mit dieser Ansicht einverstanden erklären, allein der genannte Autor will Nerv vom Muskel nicht trennen und rechnet „insofern“ unsere Affection zu den Neurosen, eine Ansicht, die wir uns deshalb nicht aneignen können, weil die bei der Thomsen'schen Krankheit erwiesene Gegensätzlichkeit zwischen Nerv und Muskel dagegen spricht.

Zu den Anhängern der myopathischen Theorie gehören Bernhardt, Strümpell und Westphal. Schon Leyden fasste unsere Affection myopathisch auf. Er sagt (l. c.): „Diese Rigidität erinnert einigermaassen an die kataleptischen Zustände. Die Muskeln verharren in dem ihnen durch active Contraction oder auch passiv gegebenen Zustande und werden nur langsam durch die Schwere der Glieder gedehnt. Die Ursache der Erscheinung ist schwer zu deuten, doch würde ich glauben, dass es sich in der That um eine derbere Consistenz des Muskelinhalts handelt, ähnlich einem Rigor mortis.“ Man sieht leicht ein, dass die Annahme einer solchen Beschaffenheit des Muskelinhaltes wohl ausreichen würde zur Erklärung der trägen Contraction und der klinischen Erscheinung, dass Forsetzung einer Bewegung die activ gewesenen Muskeln geschmeidiger macht. Wie wäre aber damit in Einklang zu bringen die Promptheit gerade der ersten intendirten Bewegung?

Am schärfsten brachte Bernhardt seine Ansicht zum Ausdruck. Derselbe hält die Thomsen'sche Krankheit für eine auf ererbter oder congenitaler Anlage beruhende, selbstständige Erkrankung des willkürlichen Muskelsystems. Die Anomalie des Muskelsystems besteht nach ihm in dem Verharren desselben auf dem jugendlichen Zustande, wo die Muskeln nach Soltmann eine von der Norm abweichende Zuckungscurve darbieten. — Abflachung des Gipfels und zunehmende Streckung, namentlich des absteigenden Schenkels. — Er bringt dies in Analogie mit dem Verhalten der rothen Muskeln der Kaninchen, welche bei einer bedeutenden Vermehrung der Kerne und einer undeutlichen Querstreifung eine langgezogene Zuckungscurve und nachdauernden Tetanus zeigen.

Nach Strümpell besteht das Wesen der Krankheit in einer eigenthümlichen fast stets angeborenen Anomalie des willkürlichen Muskelsystems. Er sagt aber nicht, wie wir uns diese Anomalie zu denken haben und worin sie bestehen soll. Nach Westphal endlich handelt es sich um eine eigenthümliche (angeborene) Anomalie des Muskeltonus, welche sich mit einem ungewöhnlichen Volum der Muskeln vergesellschaftet. Wir sehen also, dass diese Forscher die Erklärung für das abweichende functionelle Verhalten der Thomsen'schen Muskeln in einer noch physiologischen Aenderung der Muskelsubstanz suchen. Die dahingehende Ansicht Bernhardt's



haben wir ja soeben gehört, und Strümpell spricht es ausdrücklich aus, dass der Anomalie des Muskelsystems „eine mit unseren jetzigen Hilfsmitteln nachweisbare anatomische Anomalie der Muskelstructur nicht zu Grunde liegen kann", ein Ausspruch, der sich mit der oben entwickelten Ansicht von Moebius vollständig deckt.

Aber auch Westphal sieht das Wesen unserer Krankheit in einer angeborenen Anomalie der Muskelerregbarkeit (an den physiologischen Muskeltonus kann W. nicht gedacht haben!), vermuthet also auch nicht eine irgendwie tiefer gehende pathologische Veränderung der Muskelsubstanz. Wie sind aber diese Ansichten zu vereinigen mit dem von Erb festgestellten anatomischen Befund?

Auf diese Frage wollen wir nun näher eingehen! Durch die mikroskopische Untersuchung ist in 3 Fällen übereinstimmend festgestellt worden:

1. dass die Thomsen'schen Muskelfasern ganz erheblich verbreitert sind; ihr Querschnitt übertrifft den der normalen Fasern um das Vierfache;

2. die Sarkolemmakerne bedeutend vermehrt sind;

3. die Querstreifung undeutlich, verwischt ist, manchmal sogar die Längsstreifung überwiegt;

4. das interstitielle Gewebe etwas vermehrt, aber nicht gerade cirrhotisch ist.

Wir haben gesehen, dass damit Hand in Hand geht einerseits eine Vermehrung der Muskelelemente innerhalb einer Primitivfibrille und andererseits eine grössere Lockerung des Zusammenhanges der einzelnen Fibrillen unter einander (Jacoby).

Werfen wir nun einen Blick auf diejenigen Fälle, welche eine ähnliche Beschaffenheit der Muskeln darbieten. Da kommt zunächst die wahre Muskelhypertrophie in Betracht. Bei dieser fand Auerbach eine starke Verdickung der Muskelprimitivfasern, erhebliche Vermehrung der Kerne, aber keine Hyperplasie des interstitiellen Gewebes[1]). Die elektrische Erregbarkeit der Muskeln war für beide Stromarten etwas herabgesetzt, aber sonst unverändert.

Bei der Pseudohypertrophie der Muskeln finden wir ähnliche Zustände, nur begegnen wir hier einer Hyperplasie der Zwischensubstanz neben einer einfachen Atrophie einzelner Muskelfasern. Wir sehen hieraus, dass weder die Hypertrophie der Muskelfasern an sich, noch auch die Vermehrung der Kerne für die myotonische Reaction verantwortlich gemacht werden können.

1) Man vergleiche hiermit den mikroskopischen Befund bei der von Talma (27) als Dystrophia muscularis hypertrophica beschriebenen Form von Muskelhypertrophie.

Andererseits beobachten wir an den rothen Muskeln der Kaninchen ein Verhalten, welches durchaus an die myotonische Reaction erinnert, träge Zuckung und Nachdauer, aber gerade hier vermissen wir die Hypertrophie der Muskelfasern, dagegen finden wir neben einer Vermehrung der Kerne eine undeutliche Querstreifung und ein Ueberwiegen der Längsstreifung. Daraus geht aber hervor, dass diejenigen Momente in dem anatomischen Befunde Erb's, welche uns noch am ehesten als pathologische, etwa als trophische Störungen — trophische Reizzustände — imponiren könnten, mit der myotonischen Reaction in keinem ursächlichen Zusammenhange stehen, diejenigen Momente aber, von denen jene abhängig zu sein scheint, nichts Pathologisches darstellen, weil sie sich in physiologischen Muskeln wieder finden. Aus diesem Grunde aber vermögen wir auch der Ansicht Erb's, unsere Krankheit als Tropho-Neurose aufzufassen, nicht zu folgen.

Vielmehr drängt alles zu der Annahme hin:

1. dass die Thomsen'sche Krankheit eine angeborene, functionelle Anomalie des willkürlichen Muskelsystems ist, welche in der abnorm gesteigerten Erregbarkeit derselben besteht. Diese gesteigerte Muskelerregbarkeit giebt sich klinisch dadurch kund:
   a) dass ein stärkerer Willensimpuls geeignet ist, in der jeweils innervirten Muskelgruppe einen nachdauernden Tetanus auszulösen, der nur langsam abklingt. Die erste Bewegung ist dabei sofort möglich, die folgende, antagonistische, erst nach Lösung des Tetanus.
   b) wenn der Willensimpuls durch ein psychisches Moment (plötzliche, unerwartete Aufforderung) beeinflusst wird, gleichzeitig auch die antagonistische Bewegungsanschauung wachgerufen wird, daher die Antagonisten ebenfalls in Tetanus gerathen. Dabei ist keine Bewegung sofort möglich.
   c) ein plötzlicher, unerwarteter Reiz, psychischer oder somatischer Natur, alle Muskeln in Tetanus zu versetzen im Stande ist (Reflextetanus). Dieses Moment kann Hinstürzen des Patienten bewirken.
2. Die Functionsanomalie des willkürlichen Muskelsystems findet ihr anatomisches Substrat in der Vermehrung, Verkleinerung und dichteren Lagerung der Muskelelemente innerhalb einer Muskelprimitivfibrille bei gleichzeitiger Lockerung des Zusammenhanges der einzelnen Fibrillen untereinander.
3. In der Vermehrung und Verkleinerung der Muskelelemente erblicken wir die Ursache der grösseren Empfindlichkeit und Reizbarkeit der

Thomsen'schen Muskeln. Sei es, dass daraus eine Vermehrung der Oberfläche der contractilen Substanz resultirt, sei es, dass dadurch eine Aenderung im Querschnitt der Muskelelemente bedingt wird, welche ihrerseits einen grösseren Spannungsunterschied der im Muskel enthaltenen elektrischen Kräfte zur Folge hat.

Es erübrigt uns noch, über die Benennung unserer Krankheit einiges zu sagen. Westphal ist mit guten Gründen für die Bezeichnung der Krankheit als „Thomsen'sche" eingetreten. Dieser Name ist zwar nicht präjudizirlich, aber sonst auch nichtssagend. Einen grösseren wissenschaftlichen Werth beansprucht, wegen seiner Kürze und Prägnanz, der von Strümpell eingeführte Name „Myotonia congenita". Aber freilich lässt sich gegen diesen Namen der Einwand erheben, dass er einen spastischen Zustand bezeichnet, während wir es hier mit einem transitorischen Muskelspasmus zu thun haben. Dieser Gesichtspunkt wird wohl massgebend gewesen sein für den Zusatz „intermittens" (Weichmann) zu dem Strümpell'schen Namen. Doch verstehen wir gemeinhin darunter etwas in regelmässigen Perioden Auftretendes, was hier wiederum nicht zutrifft.

Der Strümpell'sche Name würde allen Anforderungen genügen, wenn er einen Zusatz enthielte, welcher die Myotonie auf den Beginn der Bewegung restringirte, ähnlich dem von Ballet et Marie gewählten französischen Namen: „Spasme musculaire au début des mouvements volontaires".

Wir möchten deshalb vorschlagen, den Strümpell'schen Namen beizubehalten mit dem Zusatz „ineunte motu".

Literaturverzeichniss.

1. Thomsen, Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Bd. VI. H. 3.
2. Charles Bell, Physiologische und pathologische Untersuchungen des Nervensystems. Deutsch von Romberg. Berlin 1832.
3. M. Benedict, Elektrotherapie. I. Aufl. S. 136. — Deutsche Klinik. No. 30. 1864.
4. E. Leyden, Klinik der Rückenmarkskrankheiten. Bd. I. 1874. S. 128.
5. Seeligmüller, Deutsche med. Wochenschrift. 1876. No. 33 u. 34. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. Neue Folge. XIII. 1878.
6. Bernhardt, Virchow's Archiv. Bd. 75. 1879. — Derselbe, Centralblatt für Nervenheilkunde. No. 6. 1885, und No. 22. 1887.
7. Strümpell, Berliner klin. Wochenschrift. No. 9. 1881.
8. Westphal, ebenda. No. 11. 1883.
9. Eulenburg und Melchert, ebenda. No. 38. 1885.



10. Erb, Die Thomsen'sche Krankheit. 1886. — Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 45. 1889.
11. G. Fischer, Neurologisches Centralblatt. No. 4. 1886.
12. Schönfeld, Berliner klin. Wochenschrift. No. 27. 1883.
13. Rieder, Militärärztliche Zeitschrift. H. 10. 1884.
14. v. Krafft-Ebing, Lehrbuch der Psychiatrie. 3. Aufl. 1888. S. 96.
15. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. XIX. Artikel: Thomsen'sche Krankheit.
16. A. Eulenburg, Neurologisches Centralblatt. No. 12. 1886.
17. S. Talma, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. II. 1892.
18. Alex. Cook, Neurologisches Centralblatt. No. 6. 1890.
19. Hale White, ebenda. No. 10. 1890.
20. George Heoschill, ebenda. No. 6. 1890.
21. Dreschfeld, ebenda. No. 10. 1890.
22. Jolly, ebenda. No. 14. 1890.
23. Friis, Ebenda. No. 2. 1892.
24. Delprat, Deutsche med. Wochenschrift. No. 8. 1892.
25. Möbius, Schmidt's Jahrbücher. Bd. 198. No. 6. 1883.
26. Huet, Neurologisches Centralblatt. No. 19. 1892.
27. Talma, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. II. 1892.

VII.

Ueber die chirurgische Behandlung der Magenkrankheiten vom therapeutischen Standpunkte aus beurtheilt.

Von

Dr. S. Mintz.

Warschau.

Auf keinem Gebiete der inneren Medicin feiert die Chirurgie so glänzende Triumphe, wie auf dem der Krankheiten des Verdauungstractus. Während aber die Chirurgie schon seit längerer Zeit, zum Wohle der leidenden Menschheit, das Gebiet der Darmkrankheiten beherrschte, sind dagegen die Magenaffectionen, von denen der Cardia abgesehen, erst in den zwei letzten Decennien, seit dem vagen Versuche von Péan im Jahre 1879, dem Chirurgen zugänglich geworden. Der rasche Verlauf einiger Darmkrankkrankheiten (z. B. Ileus, schwere Formen von Appendicitis u. s. w.), der lebenbedrohende Zustand der betreffenden Kranken und die Hilflosigkeit der inneren Therapie zwangen den Therapeuten, in verzweifelten Fällen die Operation als ultimum refugium vorzuschlagen und den Chirurgen zum Krankenbett seines Patienten zuzuziehen, dagegen betrachtete er die meist chronisch verlaufenden und gefahrlosen Magenkrankheiten als ihm allein gehöriges Gebiet. Wie gesagt, haben sich die Anschauungen der Aerzte in Bezug auf diese Frage in der letzten Zeit vollkommen geändert. Der Chirurg greift jetzt erfolgreich bei vielen Magenaffectionen ein, um entweder radicale Heilung da, wo sich die innere Therapie machtlos erwies, zu schaffen, oder die qualvolle Existenz des unheilbaren Kranken zu erleichtern und seine Lebensdauer zu verlängern (Gastroenterostomie bei Pyloruskrebs). Zu diesem Fortschritte haben einerseits die Errungenschaften der modernen Diagnostik, andererseits die vervollkommnete Operationstechnik, sowie die fortgeschrittene Antiseptik resp. Aseptik, beigetragen. Die Arbeitsvertheilung hat auch hier, so wie auf jedem anderen Gebiete, die schönsten Früchte erzeugt. Die Aufgabe der Therapeuten ist es, die Indicationen und Contraindicationen für die chirurgische Behandlung der Magenkrankheiten aufzustellen, der



Chirurg aber bemühe sich, die Operationsmethoden zu vervollkommnen. Wollen wir hoffen, dass diese gemeinschaftliche Arbeit fruchtbar sein und immer bessere Resultate liefern wird.

In der vorliegenden Arbeit beabsichtige ich hauptsächlich, die Indicationen und Contraindicationen für die chirurgische Behandlung der Magenkrankheiten zu besprechen. Ausserdem werde ich mir erlauben, meinen Standpunkt über den Werth der verschiedenen Magenoperationen zu äussern. Doch werde ich selbstverständlich die Details der chirurgischen Technik unberücksichtigt lassen, da es mir dazu an genügender Competenz mangelt.

I. Gutartige Pylorusstenose.

Narbige Pylorusstenose. — Symptome und Differentialdiagnose: Pyloruskrebs, primäre Magenerweiterung, Hypertrophie des Pförtners, Pylorusverengerung durch fibrinöse Stränge bedingt, Unbeweglichkeit des Pylorus, gutartige Magentumoren, Duodenalstenose. — Medicamentöse Behandlung und Magenausspülungen. — Pylorectomie. — Gastroenterostomie nach Wölfler. — Gastroenterostomie nach Courvoisier und Hacker. — Duodenojejunostomie. — Die Modificationen von Kocher und Maydl. — Pyloroplastik. — Die Loreta'sche Operation. — Jejunostomie. — Lösung der Verwachsungen. — Ernährung des Kranken nach der Operation. — Ergebnisse der physikalischen und chemischen Magenuntersuchung vor und nach der Operation.

Unter den gutartigen Magenkrankheiten giebt die consecutive Magenerweiterung, durch narbige Strictur des Pylorus bedingt, häufiger als irgend eine andere Krankheit Veranlassung zu chirurgischem Eingriffe. Die Erkennung einer narbigen Pylorusstenose, welche durch ätzende Substanzen entstand, wird durch die Anamnese erleichtert. Auch bietet die Diagnose einer nach einem vorausgegangenen Magengeschwüre gebildeten Pylorusstrictur keine besonderen Schwierigkeiten. Die betreffenden Kranken stehen in mittlerem oder jugendlichem Alter, sie sind heruntergekommen und abgemagert und bieten mitunter ein cachectisches Aussehen. Der Kranke klagt über Aufstossen nach dem Essen wie auch nüchtern, über Uebelkeit und häufiges Erbrechen, welches einige Stunden nach dem Essen oder nüchtern auftritt. Das Erbrochene enthält unverdaute Speisen, in seltenen Fällen auch Blut. Dem Erbrechen gehen gewöhnlich heftige Magenschmerzen voraus: der Kranke wimmert vor Schmerzen, die Gesichtszüge ändern sich, und dieser Zustand hält so lange an, bis der Magen seinen Inhalt durch Erbrechen oder durch die Sonde los wird. Nach der Speiseaufnahme stellt sich ein Gefühl von Vollsein ein, der Kranke klagt über Kollern und Plätschern in der Magengegend und giebt genaue Angaben über die peristaltische Unruhe im Epigastrium, die er als hier und da auftretende kurzdauernde Anschwellungen schildert. Die Frauen vergleichen dieselben mit den Bewegungen des Fötus in den letzten Monaten der Schwangerschaft und werden oft am An-



fange in Irrthum gebracht, indem sie sich wirklich für gravid halten, zumal wenn noch die Menses, wie es oft passirt, ausbleiben. Der Appetit ist meist gut, bei heftigen Schmerzen kann derselbe verringert sein, kommt aber wieder, sobald der Magen von stagnirendem Inhalt befreit wird. Die Kranken trinken viel, obwohl sie aus Erfahrung wissen, dass ihre Beschwerden durch die Zufuhr reichlicher Flüssigkeitsmengen zunehmen, und werden dieselben ihnen durch den Arzt verboten, so stellt sich bei ihnen ein unstillbarer Durst ein. Es besteht gewöhnlich Stuhlverstopfung, die häufig sehr hartnäckig ist. Mitunter liegen auch Angaben über schwarzen Stuhl vor.

Die objective Untersuchung liefert den Nachweis, dass die Magendimensionen bedeutend vergrössert sind. Durch die Aufblähung des Magens mit CO_2 oder Luft überzeugt man sich, dass die grosse Curvatur 2—3 Finger breit unterhalb des Nabels steht, in seltenen Fällen bis zur Symphyse reicht. Ist die Magenerweiterung durch Gastroptosis complicirt, so kommt bei der Aufblähung auch die kleine Curvatur zum Vorschein. In der Gegend des dilatirten Magens gelingt es leicht, Plätschergeräusche, mitunter selbst peristaltische Bewegungen hervorzurufen. Bei einigen Patienten fühlt sich ein harter frei beweglicher Tumor, oder ein Strang in der Pylorusgegend an (die oberhalb der Strictur hypertrophirte Pars pylorica). Die Salolprobe weist auf motorische Insufficienz des Magens hin. Nach Darreichung von 1 g Salol gelingt es noch nach 30—35 Stunden, die Salicylsäure im Harn nachzuweisen. Desgleichen ist die Resorptionsfähigkeit des Magens herabgesetzt. Reicht man dem Untersuchungsindividuum 0,1 Jodkalium, so tritt das Jod im Speichel erst nach 30 Minuten, in manchen Fällen erst nach einigen Stunden auf. Sehr wichtige Anhaltspunkte für die Diagnose liefert die innere Magenuntersuchung. Hebert man einen solchen Magen nüchtern (12—14 Stunden nach der letzten Mahlzeit) aus, so kann man eine grosse Quantität, einen halben Liter und mehr, ausnahmsweise auch einige Liter Inhalt herausbefördern, in dem man unverdaute Speisen, meist aus Amylaceen bestehend, wahrnimmt. Mikroskopisch sind Fettkügelchen, Fettsäuren, Pflanzenzellen, zahlreiche Stärkekörperchen, halbverdaute Muskelfasern, Hefepilze und Sarcinen nachweisbar. Der Inhalt reagirt sauer, giebt deutliche Reaction auf freie Salzsäure und enthält, des widerlichen Geruches ungeachtet, relativ wenig organische Säuren. Begnügt man sich nicht, falls die Reaction auf freie Salzsäure negativ ausfällt, mit der qualitativen Untersuchung, sondern sucht mit Hilfe complicirter Methoden (Seemann, Sjöquist, Leo, Lüttke) die Magensäuren quantitativ zu bestimmen, so zeigt sich, dass die Acidität vorwiegend auf die gebundene Salzsäure zurückzuführen ist. Beim Ausbleiben der Phloroglucinprobe ist die quantitative Bestimmung der Salzsäure für die Differentialdiagnose von grossem Belang. In zweifelhaften Fällen entscheidet



übrigens die Uffelmann'sche Probe auf Milchsäure. Ich will dadurch keinesfalls behaupten, dass die Milchsäure im Mageninhalt ausschliesslich bei Magenkrebs vorkommt, noch dass jede maligne Magenneubildung immer von Milchsäure begleitet wird, ich denke blos, dass der saure Inhalt bei consecutiver Magenerweiterung, der ein Pyloruskrebs zu Grunde liegt, immer eine deutliche Reaction auf $C_3H_6O_3$ giebt, während dies bei narbiger Pylorusstrictur keineswegs der Fall ist.[1]) Die Acidität kann verringert, selbst minimal sein, trotzdem wird die Uffelmann'sche Probe stets negativ ausfallen. Diese leicht ausführbare und wenig zeitraubende Probe ist nie zu vermissen, nur soll man dabei vorsichtig vorgehen, um nicht etwa unsichere Resultate für positive anzunehmen. Fügt man Mageninhalt zum Uffelmann'schen Reagens zu, so geht die amethystblaue Färbung der Mischung bei Anwesenheit von Milchsäure in eine zeisiggelbige über. Saure Reaction, Anwesenheit von freier Salzsäure oder Fehlen von Milchsäure sind dem bei narbiger Pylorusstenose nüchtern ausgeheberten Mageninhalte eigenthümlich. — In meinen sämmtlichen zur Operation gelangten Fällen ist es mir nie gelungen, während einer Sitzung den Magen von den stagnirenden Speisen vollkommen zu befreien, obwohl ich zu diesem Zwecke mehrere Liter Wasser verbrauchte. Wäscht man einen solchen Magen Abends möglichst sorgfältig aus, verbietet dem Kranken im Verlaufe des nächsten Tages feste Nahrung zu geniessen und spült Abends den Magen wiederum aus, wobei man die Reste des Spülwassers aspirirt, so gelingt es auf diese Weise nüchtern aus dem Magen mehrere Cubikcentimeter speisefreier Flüssigkeit von saurer Reaction und freie HCl enthaltend, zu gewinnen. Das Mikroskop weist in dem aus dem nüchternen Magen gewonnenen Inhalte zahlreiche Zellkerne, Plattenepithelien und Schleimkörperchen auf. Die Anwesenheit von Galle im Magen, selbst in bedeutender Menge spricht keinesfalls, trotz der allgemein herrschenden Meinung, gegen Pylorusstenose, wie dies aus dem weiter angeführten Falle einleuchtet. Nimmt der Kranke, nachdem der Inhalt aus dem nüchternen Magen herausbefördert worden ist, ein gewöhnliches Probefrühstück, so gewinnt man nach einer Stunde 100 oder mehr Cubikcentimeter Mageninhalt, dessen Säuregrad normal oder gesteigert ist. Die freie HCl ist anwesend, doch ist ihre Beziehung zur gebundenen eine andere, als in einem normalen Magen, nämlich die Menge der freien ist geringer, die der gebundenen dagegen grösser als gewöhnlich. Dieses Verhältniss lässt sich übrigens stets bei Magenatonie wahrnehmen. Die chemische Untersuchung des Magens ist für die Erkennung des Leidens von grossem Werthe, da dieselbe, besonders in den Fällen, in

1) Es ist hier selbstverständlich von Spuren, die mittelst complicirter Methoden ermittelt werden können, nicht die Rede.



welchen ein Tumor in der Pylorusgegend zu fühlen ist, einen Magenkrebs auszuschliessen gestattet. Bei der Differentialdiagnose soll man doch an die Möglichkeit eines Carcinoms, welches eine Narbe als Ausgangspunkt hat, denken, da in diesen seltenen Fällen der Magenchemismus normal ist, oder sogar eine Superacidität besteht. Wir sollen uns deshalb nie auf die Ergebnisse der chemischen Untersuchung beschränken, sondern den Symptomencomplex im Ganzen und die Anamnese in Betracht ziehen. Die Dauer der Krankheit, das Allgemeinbefinden des Patienten und in manchen Fällen auch das Alter dürfen uns einen deutlichen Wegweiser abgeben.

Ueber die Differenzialdiagnose zwischen secundärer und primärer Magenerweiterung wird später ausführlicher die Rede sein. Es sei nur hier bemerkt, dass unter den verschiedenen Formen von der sogenannten primären Magendilatation nur die schweren Fälle von chronischer continuirlicher Magensecretion bei der Diagnose in Betracht kommen. Die Unterscheidung derselben von secundärer, durch gutartige Pylorusstenose veranlasster Magenerweiterung, stösst mitunter auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Kolossale Magendimensionen, Stagnirung der Ingesta im nüchternen Magen, selbst peristaltische Unruhe kommen so bei der einen, wie bei der anderen Krankheit vor, nichts desto weniger geben uns der Verlauf der Krankheit und die Ergebnisse der inneren Behandlung gewisse Anhaltspunkte für die Erkennung des Leidens.

Sind einmal Pyloruskrebs und primäre Magenerweiterung ausgeschlossen, so entsteht die Frage über die Natur der Verengerung. Anamnestische Daten, wie Vergiftung durch Säuren oder bedeutendes Bluterbrechen, werden für die allerhäufigste Ursache des Pylorusverschlusses, nämlich für die narbige Strictur sprechen. Giebt aber die Anamnese keine Anhaltspunkte, so kann die Diagnose nur wahrscheinlich, nie aber sicher sein. Bekanntlich kann eine Hypertrophie der Pylorusmusculatur zu Verschluss führen. Tilger stellte jüngst aus der Literatur 23 Fälle von idiophatischer hypertrophischer Pylorusstenose zusammen. Auch können fibrinöse Stränge zu Zerrungen und Knickungen des Pförtners führen und dadurch Pylorusverschluss veranlassen. Die Anwesenheit eines fibrinösen Stranges wäre aus einer vorausgegangenen diffusen oder circumscripten Peritonitis (z. B. Pericholecystitis) zu vermuthen. Auch der Umstand, dass die chemische und physikalische Magenuntersuchung zu verschiedenen Zeiten abweichende Ergebnisse liefert, kann von Verwachsungen des Pylorus herrühren, wie dies ein interessanter Fall von Bircher[2]) bei einer 36jährigen Frau beweist. Auffallend war in diesem Falle die Verschiedenheit der bei der Untersuchung erhaltenen

1) Virchow's Archiv. 1893.
2) Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. 1891. No. 23.



Ergebnisse. Die untere Magengrenze war einmal normal, einmal zwei Finger breit unterhalb des Nabels; das eine Mal wurden unverdaute Speisereste bei der Magenausspülung gefunden, das andere Mal nicht. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle fand sich ein fibröser Strang vor, welcher an der kleinen Curvatur circa 4 cm vom Pylorus entfernt sich ansetzte und quer nach rechts und unten sich zur vorderen Bauchwand zog. Ein Druck auf den mit Gasen ziemlich gefüllten Magen zeigte, dass bei einer gewissen Stellung, d. h. wenn der Magen etwas nach unten gezogen wurde, ein vollständiger Verschluss durch den Strang erfolgte. Die variablen Syptomencomplexe wurden durch den Befund vollständig aufgeklärt. Kleinere Mengen von Ingesta wurden noch ordentlich herausgeschafft, bei grösseren dagegen erfolgte ein stärkerer Verschluss und damit eine vorübergehende Magenerweiterung.

Der Verschluss des Pförtners wird in seltenen Fällen durch die Unbeweglichkeit desselben bedingt. Einen derartigen Fall, den ich vor 2 Jahren beobachtete, will ich in extenso mittheilen.

B . . . ski, A., Schuhmacher, unverheirathet, 45 Jahre alt, consultirte mich Juli 1892 wegen eines Magenleidens. Vor 30 Jahren eine Pneumonie, vor 15 Jahren eine Harnblasenentzündung nach einer vorhergegangenen Urethritis. Magenbeschwerden bestehen seit mehr als 20 Jahren, von kürzeren oder längeren Pausen unterbrochen. Den Anfang seiner jetzigen Krankheit schildert Patient auf diese Weise, dass er während 4 Monate jeden Tag 1—2 Stunden vor dem Mittagessen heftige Schmerzen in der Herzgrube bekam. Nach einer längeren Pause von einem Jahre und 3 Monaten stellten sich die Schmerzen wiederum ein.

Der Kranke ist schlank gewachsen, abgemagert, von blasser Gesichtsfarbe. Appetit ziemlich gut. Uebelriechendes Aufstossen entsteht 2—3 Stunden nach der Hauptmahlzeit und hält die ganze Nacht an. Viel seltener kommt Aufstossen auch nüchtern vor. Sodbrennen an der unteren Hälfte der Speiseröhre, Uebelkeit nur selten. Januar 1892 trat täglich gegen Abend Erbrechen auf. Das Erbrochene enthielt unverdaute Speisen und war von sauerem oder bitterem Geschmack. Ein Mal soll sich Blut im Erbrochenen gezeigt haben. Ein Gefühl von Vollsein und Kollern in der Magengegend. Stuhl jeden Tag aber knapp. Vor einigen Jahren soll der Stuhl ein schwarzes Aussehen gehabt haben. Das gleiche war auch einige Mal im vorigen Jahre der Fall. Häufig Kopfschmerzen und Schwindel.

Die objective Untersuchung weist eine kolossale Erweiterung auf. Grosse Curvatur 12 cm unterhalb des Nabels. Es liegt keine Descensio ventriculi vor. Im ganzen Abdomen laute Plätschergeräusche, welche nach der Ausheberung des Mageninhaltes bedeutend abnehmen. Aus dem nüchternen Magen gewann ich ca. $^1/_2$ Liter sauren Inhalts, aus unverdauten Speisen bestehend, mit deutlicher Reaction auf freie Salzsäure. A*) = 0,184 pCt.; L = 0,036 pCt.; T = 0,160 pCt. Mikroskopisch: viel Stärkekörperchen, halbverdaute Fleischfasern, zahlreiche Sarcinen und Hefepilze. Nachdem der Magen mit mehreren Litern Wassers ausgespült worden war, verbot ich dem Kranken feste Nahrung bis auf den nächsten Abend und spülte dann den Magen wiederum aus. So ist es mir gelungen, nächsten Tages nüchtern 30 ccm

*) A = Acidität; L = Freie Salzsäure; T = Total-Salzsäure (freie und gebundene); O = organische Säuren; S = saure Salze.



speisefreien Mageninhalts zu gewinnen. A = 0,176 pCt.; L = 0,152 pCt. Ich verordnete dem Kranken eine entsprechende Diät, beschränkte die Flüssigkeitsmenge und wusch den Magen wochenlang täglich mit einer alkalischen Lösung aus. Als eine 4wöchentliche Behandlung sich erfolglos erwies, schlug ich dem Kranken eine Operation vor, wozu sich derselbe gern entschloss. Die Operation wurde vom Coll. Ciechomski, dem ich den Kranken mit der Diagnose Magenerweiterung wegen gutartiger Pylorusstenose übergab, ausgeführt. Nach der Eröffnung des Magens stellte sich heraus, dass der Pylorus vollkommen durchgängig, aber seine hintere Wand mit der Umgebung verwachsen war. Auf der Schleimhaut der hinteren Pyloruswand fand sich eine bedeutende hufeisenförmige Narbe. Magen kolossal erweitert. In diesem Falle lag nur ein relativer Pylorusverschluss vor, da derselbe durch die Unbeweglichkeit des Pförtners bedingt war. Der Kranke ging einige Tage nach der Operation an Peritonitis zu Grunde.

Ausser Hypertrophie und Verwachsungen kann in sehr seltenen Fällen eine gutartige Magengeschwulst Pylorusverschluss herbeiführen. Bouveret[1]) führt in seinem Werke ein Fibromyoma (Fall von Cornil) und ein Adenoma (Fall von Chiari) des Magens an, die das Lumen des Pylorus verlegten. Derartige Fälle gehören zu den allerseltensten und sind vor der Operation nicht zu diagnosticiren. Dasselbe gilt für den Pylorusverschluss, der durch irgend einen äusseren Druck (Wanderniere u. dergl. m.) veranlasst wird. Es sei noch zu bemerken, dass selbst die narbige Strictur nicht nur von einem runden, sondern auch von einem tuberculösen oder syphilitischen Geschwüre herrühren kann. Einen operirten Fall von narbiger Pylorusstenose in Folge von Ulcera luetica veröffentlichte D'Ursi[2]). Durante[3]) unter 6 Fällen von narbiger Pylorusstrictur operirte 2 Mal wegen Tuberculose und einmal wegen Lues. Im Allgemeinen ist die Ursache eines Pylorusverschlusses genau zu ermitteln nicht immer leicht und wir müssen uns meist mit der Diagnose: gutartige secundäre Magenerweiterung begnügen.

Die zweite Frage betrifft die Stelle der Verengerung. Befindet sich dieselbe im Pylorus resp. im oberen Theil des Duodenum, oder in der Pars horizontalis inferior unterhalb des Diverticulum Vateri? Einer gutartigen Duodenalstrictur unterhalb des Ductus choledochus und Pancreaticus kann ebenfalls eine Narbe oder Adhäsionen mit der Umgebung zu Grunde liegen. Die Strictur an dieser Stelle kann ausserdem durch einen Gallenstein verursacht sein (Hochhaus)[4]). Aus der Abtheilung von Dr. Dunin veröffentlichte Dombrowski[5]) einen interessanten Fall einer Strictur des Pars horizontalis inferior duodeni, durch tuberculös degenerirte Lymphdrüsen bedingt. Für eine Strictur des Duodenum unter-

1) Traité des maladies de l'estomac. 1893. p. 549.
2) Centralblatt für Chirurgie. 1893. No. 20.
3) La Semaine médicale. 1893. No. 64.
4) Berliner klin. Wochenschrift. 1891. No. 17.
5) Gazeta lekarska. 1892. No. 15.

halb des Diverticulum Vateri spricht die constante Anwesenheit von Galle und Pancreassaft im Magen (Boas), dann die verschiedenen Ergebnisse der Reaction auf freie Salzsäure im Mageninhalte (Riegel) und schliesslich das stetige Vorhandensein von Ingesta im Magen einige Tage hintereinander auch dann, wenn der Magen jeden Tag ausgespült wird und der Kranke keine Nahrung zu sich nimmt (Dombrowski). Letzteres soll sich nach der Meinung von Coll. Dombrowski durch die Stagnation der Speisen nicht nur im Magen, sondern auch im Duodenum oberhalb der verengten Stelle erklären.

Mag die Natur und die Localisation der gutartigen Strictur diese oder jene sein, die Indication für unsere Behandlung bleibt stets dieselbe, nämlich die Beseitigung des vorhandenen Hindernisses für die richtige Fortbeförderung der Speisen. Medicamentöse Behandlung ist ganz erfolglos, eine rationelle Diät und systematische Magenausspülungen sind auch nur als palliative Mittel zu betrachten. Ich spülte solchen Kranken den Magen wochenlang mit alkalischer oder Salicylsäurelösung aus, ohne doch einen dauernden Erfolg zu erhalten. Es stellte sich zwar nach jeder Ausspülung ein Gefühl von Erleichterung ein, das Aufstossen verminderte sich, das Erbrechen sistirte, der Appetit hob sich, aber diese Besserung war eine vorübergehende und dauerte nur so lange, als man die Ausspülungen machte. Eine zweitägige Pause genügte, um alle Erscheinungen in der früheren Intensität hervorzurufen. Man soll deshalb in solchen Fällen nicht allzu lange zögern, chirurgische Hilfe in Anspruch zu nehmen und abwarten bis das Bild von Marasmus zur vollen Entwickelung komme, wodurch die Operationschancen schlimmer werden. Mit Recht behaupten die Chirurgen, dass ihre Hilfe zu spät in Anspruch genommen wird, zu einer Zeit, wenn die Operation geringe Aussichten auf Erfolg hat.

Vor der Operation muss der Magen sorgfältig ausgewaschen werden, zuerst mit gewöhnlichem Wasser, bis derselbe von Speisen absolut frei wird, dann mit irgend einer antiseptischen Lösung (1‰ Salicylsäure). Manche Chirurgen halten die Magenausspülung vor der Operation für entbehrlich, ja, sogar schädlich, da die ohnedies schwachen Kranken dadurch belästigt und der Reste ihrer Kräfte beraubt werden. Diese einseitige Meinung lässt sich schwer acceptiren. Wollen wir nicht vergessen, dass solche Kranken an die Magensonde gewöhnt sind, dass man ihren Magen vor der Operation schon mehrere Mal ausspülte und dass einige von ihnen eigenhändig diese Manipulation ausführten. Der Magen soll immer vor der Operation ausgespült werden, ganz gleich was für ein chirurgischer Eingriff ausgeführt werden soll.

Die erste Operation einer narbigen Pylorusstenose ist im Jahre 1881 von Rydygier ausgeführt worden. Im Jahre 1882 konnte Rydygier auf 23 Fälle von Pylorectomie nur 2 Fälle und im Jahre 1885 auf



48 Fälle nur 5, die wegen narbiger Strictur vorgenommen worden sind, anführen. In der folgenden Tabelle sollen sämmtliche in der Literatur veröffentlichten Fälle von Pylorusresection wegen narbiger Strictur zusammengestellt werden.

a) Pylorectomie.

Chirurg.	Zahl der Fälle.	Bemerkungen.	Heilung.	Tod.
Rydygier[1]) 1881, 1884.	2	In einem Falle Verwachsungen mit dem Pankreas.	2	—
Lauenstein[2]) 1882, 1889.	2	—	1	1
V. Kleef[3]) 1882.	4	—	1	3
Billroth[4]) 1884—1890.	10	5 typische und 5 atypische	4 (2 atypische)	6
Spear[5]) 1885.	1	—	—	1
Salzer[6]) 1887.	1	—	1	—
Kroenlein[7]) 1887.	1	Nach Resection wurde Gastroenterostomie ausgeführt	—	1
Kolatschewsky[8]) 1888.	1	—	1	—
Mikulicz[9]) 1888, 1892.	2	—	2	—
Eiselsberg[6]) 1889.	1	—	1	—
Czerny[10])	4	Eine atypische	3	1
Novaro[4])	2	—	1	1
	31		17	14

Es geht aus der eben angeführten Tabelle hervor, dass die Pylorusresection 54,8 pCt. Heilung giebt. In den letal verlaufenden Fällen wurde

1) Berliner klin. Wochenschr. 1882. No. 3. Przeglad lekarski. 1885. No. 1—4.

2) Centralblatt für Chirurgie. 1882. No. 9. Deutsche med. Wochenschrift. 1889. No. 40.

3) Centralblatt für Chirurgie. 1882. No. 46. Referat in der Berliner klin. Wochenschrift. 1893. No. 44.

4) Verhandlungen des X. internation. Congresses. Bd. 3. (Aus den 12 von Billroth aus seiner Klinik angegebenen Fällen sind diejenigen von Salzer und Eiselsberg ausgeschlossen und apart gerechnet.)

5) Centralblatt für Chirurgie. 1885. No. 35.

6) Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 39.

7) Centralblatt für Chirurgie. 1888. No. 744.

8) Goldenhorn und Kolatschewsky, Berl. klin. Wochenschr. 1888. No. 51.

9) Ortmann, Deutsche med. Wochenschrift. 1889. No. 9. — Kausche, Deutsche med. Wochenschrift. 1892. No. 49.

10) Deutsche med. Wochenschrift. 1889. No. 45.



der Ausgang durch Collaps oder Peritonitis bedingt. Die Pylorectomie weist grössere Mortalität, als die Pyloroplastik oder die Gastroenterostomie auf. Vor der letzten hat sie den Vorzug, dass bei der Operation die erkrankten Theile aus dem Magen für immer entfernt werden und dass der Uebergang der Speisen in den Darm nach Pylorectomie auf physiologischem Wege geschieht. Dagegen ist die Pylorusresection nicht immer ausführbar, nämlich da, wo der Pförtner nicht frei beweglich ist und mit der Umgebung Verwachsungen hat. Ausserdem ist die Ausführung der Pylorectomie eine viel schwierigere, so dass der Chirurg mitunter gezwungen ist, einer Resection nicht nur eines carcinomatösen, sondern auch eines narbig verengten Pylorus, wegen Schwierigkeiten das grössere Lumen des Pförtners resp. Magens mit dem kleineren des Duodenums zu verbinden, eine Gastroenterostomie anzuschliessen. In dem in der Tabelle angeführten Falle von Krönlein war die Mündung des Duodenums nach der Resection des narbig verengten Pylorus so eng, dass dieselbe kaum eine dünne Knopfsonde durchliess. Nachdem die Magenwunde mit Jejunum vernäht worden ist, tritt Exitus letalis in Collaps ein. Ist das Lumen des Duodenums nicht hochgradig verengt, so kann man nach der Resection des kranken Magenabschnittes statt der Gastroenterostomie die von Kocher[1]) auf dem 20. Chirurgencongresse vorgeschlagene Gastroduodenostomie ausführen, d. h. das Ende des Duodenums in eine eigens angelegte Magenöffnung einsetzen. Jede dieser Hilfsoperationen ist sehr zeitraubend und verschlimmert bedeutend die Aussichten auf günstigen operativen Erfolg. Die Pylorectomie ist bei narbiger Strictur, meines Erachtens, nicht gerechtfertigt. Die Resection ist eine Zukunftsoperation für Pyloruskrebs, dagegen ist dieselbe bei narbiger Strictur ganz entbehrlich, denn bei Verwachsungen oder ausgedehnter Strictur ist es nothwendig, an ihre Stelle die Gastroenterostomie zu setzen, in den nicht schweren Fällen ist es aber rathsam, die Pyloroplastik, die viel bessere Resultate aufweist, auszuführen.

Es ist das Verdienst von Rydygier bei narbiger Strictur des Pylorus nicht nur die erste Resection, sondern auch die erste Gastroenterostomie ausgeführt zu haben. Wie bekannt, ist diese Operation in die Magenchirurgie von Wölfler[2]) eingeführt worden. Er hat diese neue Operation für diejenigen Fälle von Magenkrebs, die nicht mehr eine Entfernung des carcinomatös erkrankten Pylorus zulassen, im Jahre 1881 vorgeschlagen und zum ersten Male durchgeführt. Bei Krebs ist die Gastroenterostomie selbstverständlich eine palliative, dagegen muss dieselbe bei narbiger Strictur als radicale Operation betrachtet werden. Die Idee dieser Methode besteht wesentlich darin, um durch Anlegung

1) Centralblatt für Chirurgie. 1891. No. 26.
2) Die Resection des carcinomatös erkrankten Pylorus. 1881.

einer Anastomose zwischen Magen und einer Dünndarmschlinge eine neue Passage zu schaffen. Durch die Bildung einer neuen Communication bezwecken wir die Entfernung der im Magen stagnirenden Speisen, und da der Nahrungsstrom eine andere Richtung annimmt, so werden bei noch nicht abgelaufenen Processen im Pylorus die erkrankten Theile geschont und die am Pylorus sitzenden, noch nicht vernarbten Geschwüre rascher zur Heilung gebracht. Die Resultate der Gastroenterostomie sind aber noch viel weittragender. Der erweiterte Magen kehrt nach der Operation zur normalen Grösse und Capacität zurück, es tritt auch eine Besserung in den motorischen und chemischen Functionen des Magens ein. Bei der Wölfler'schen Methode geschieht die Verbindung des Magens mit dem Jejunum vor dem Quercolon (Gastroenterostomia anterior antecolica). Ein Nachtheil dieser Methode soll darin bestehen, dass Compression des Quercolons von Seiten der heraufgenähten Dünndarmschlinge Colikbeschwerden und hartnäckige Obstipation veranlasst. Ja, Einige glauben sogar, es könne selbst Ileus dadurch entstehen. Courvoisier[1]) trennt das Mesocolon in einer mässigen Entfernung vom Colon transversum ab und inserirt durch den hierdurch entstandenen Spalt das Jejunum an die hintere Magenwand. Um durch die Trennung des Mesocolon Blutungen und Gangrän zu vermeiden, schlug Hacker[2]) im Jahre 1885 eine neue Methode, die sich der von Courvoisier nähert, vor. Er führt nämlich einen Schnitt in longitudinaler Richtung an einer gefässlosen Stelle im Mesocolon und befestigt durch diesen Schlitz eine frei bewegliche, etwa 40 cm von der Plica duodenalis entfernte Jejunumschlinge an die hintere Magenwand. Die Verbindung nach den Methoden von Courvoisier und Hacker wird als Gastroenterostomia posterior retrocolica bezeichnet.

Es sei mir gestattet, an der folgenden Tabelle die mir bekannten Fälle von wegen narbiger Pylorusstenose vorgenommenen Gastroenterostomien zusammenzustellen (zwei deren sind wegen primärer Dilatation ausgeführt worden).

b) Gastroenterostomie.

Chirurg.	Zahl d. Fälle.	Bemerkungen.	Heilung.	Tod.
Rydygier[3]) 1884, 1885.	2	—	2	—
Monastyrski[4]) 1884.	1	—	—	1

1) Centralblatt für Chirurgie. 1883. No. 16.
2) Centralblatt für Chirurgie. 1885. No. 24.
3) Centralblatt für Chirurgie. 1884. No. 23, und 1885. No. 27.
4) Centralblatt für Chirurgie. 1884. No. 21.



Chirurg.	Zahl der Fälle.	Bemerkungen.	Heilung.	Tod.
Transport	3		2	1
Sklifasowski[1]) 1885.	1	—	—	1
Luecke[2]) 1885.	2	—	—	—
Billroth[3]) 1885.	2	—	2	—
Mikulicz[4]) 1887.	1	—	1	1
Fritsche[5]) 1888.	1	—	1	—
Bowreman[6]) 1888.	1	—	1	1
Krönlein[6]) 1888.	1	—	—	1
Czerny[7]) 1888, 1891.	3	—	2	1
Weir[8]) 1889.	1	3 Jahre nach der Gastroenterostomie wurde wiedermals nach Bircher operirt.	1	—
Cölle[9]) 1889.	1	—	1	—
Novaro[10])	2	Im ungünstigen Falle Tod 3 Monate nach der Operation wegen Eiterung der Bauchwände.	1	1
Hacker[11]) 1890, 1892.	2	—	2	—
Lauenstein[12]) 1891.	4	—	3	1
Perman[13]) 1891.	2	—	2	—
Doyen[14]) 1891.	1	—	1	—
Perdigo[15]) 1892.	1	—	1	—
Latus	29		21	8

1) Selenkow, St. Petersburger med. Wochenschrift. 1889. 43—44.
2) Rockwitz, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 25. H. 6.
3) Eiselsberg, l. c.
4) Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 37.
5) Centralblatt für Chirurgie. 1889. S. 37.
6) Citirt bei Mehler, Ein Beitrag zur Kenntniss der Gastroenterostomie. 1890. S. 24.
7) Czerny und Rindfleisch, Festschrift, gewidmet Th. Billroth. 1892.
8) Centralblatt für Chirurgie. 1892. S. 966.
9) Centralblatt für Chirurgie. 1891. S. 791.
10) Verhandlungen des X. intern. Congresses. Bd. 3.
11) Zur operativen Behandlung der Pylorusstenosen und der malignen Neoplasmen des Magens. 1892.
12) Meyer's Festschrift. 1892.
13) La Semaine médicale. 1893. No. 44.
14) Archives prov. de Chirurgie. 1892. No. 1.
15) Cit. bei Wilhelm, De la gastroentérostomie. Thèse de Nancy. 1893. p. 256.



Chirurg.	Zahl der Fälle.	Bemerkungen.	Heilung.	Tod.
Transport	29		21	8
Krajewski[1]) 1892.	2	Tod im ungünstigeren Falle einige Wochen nach der Operation in Folge von Enteritis purulenta.	1	1
Ciechomski[1]) 1892.	3	—	2	1
Albert[2]) 1892.	1	—	1	—
D'Ursi[3]) 1892.	1	Tod 1 Monat nach der Operation in Folge von hartnäckigem Durchfall.	—	1
Oderfeld[4]) 1892.	1	—	1	—
Jeannel[5]) 1892.	1	—	—	1
Remedi[6]) 1892.	3	—	3	—
Gross[7]) 1893.	1	Gastroenterostomie wurde 5 Monate nach einer Pyloroplastik ausgeführt.	1	—
Chwat[8]) 1893.	1	—	—	1
Monod[5]) 1893.	1	—	—	1
Guinard[5]) 1893.	1	—	1	—
Ricard[5]) 1893.	1	—	1	—
Durante[9])	6	—	5	1
Körte[10])	1	—	—	1
Kleef[11])	1	—	1	—
Summa	54		38	16

Die Gastroenterostomie giebt also 71,0 pCt. Heilung. Rechnen wir noch zu den in der Tabelle zusammengestellten Fällen diejenigen von Hahn[12]), Salzer[13]) und Cramford-Renton[14]) zu, in welchen die Diagnose vor der Operation nicht festgestellt oder Carcinoma diagnosticirt worden ist, und erst der weitere Verlauf nach der Operation zeigte, dass

1) Dunin, Gazeta lekarska. 1893. No. 15/16. Berl. kl. Woch. 1894. No. 3/4.
2) Wiener med. Wochenschrift. 1893. No. 1.
3) Centralblatt für Chirurgie. 1893. No. 20.
4) Grundzach und Mintz, Medycyna 1893 und Revue de méd. 1893. No. 11.
5) Citirt bei Trognon, La gastroentérostomie en France. Thèse de Paris. 1893.
6) Centralblatt für Chirurgie. 1892. No. 11.
7) La Semaine médicale. 1893. No. 51.
8) Dieser Fall ist bis jetzt nicht veröffentlicht worden.
9) La Semaine médicale. 1893. No. 64.
10) Landgraf, Berliner Verein für innere Medicin. 1894. 8. Januar.
11) Ref. in der Berliner klin. Wochenschrift. 1893. No. 44.
12) Centralblatt für Chirurgie. 1887. Beilage S. 56.
13) Eiselsberg, l. c.
14) Citirt bei Debove et Rémond, Traité des maladies de l'estomac. 1893.



es sich eigentlich um eine narbige Pylorusstenose handelte, so bekommen wir auf 57 Fälle in 41 günstigen Erfolg, was 71,9 pCt. betrifft.

In der oben angeführten Tabelle finden sich meine 3 operative Fälle. Einer dieser Fälle, von Coll. Ciechomski operirt, ist bereits erwähnt worden. Einen anderen Fall, in welchem die Gastroenterostomie von Coll. Oderfeld ausgeführt worden ist, veröffentlichte ich gemeinschaftlich mit Coll. Grundzach. Ich will diesen Fall an dieser Stelle in Kurzem anführen.

Frau Sk.. aus Radzyn, 36 Jahre alt, suchte Juni 1892 zum ersten Mal unsere Poliklinik auf. Magenbeschwerden sollen seit 15 Jahren bestehen. Die Kranke will keine andere Krankheit durchgemacht haben. Sie ist Mutter von 6 gesunden Kindern. Appetit immer vortrefflich. Aufstossen nach dem Essen und nüchtern mit dem Geruch der einen Tag vorher genossenen Speisen. Uebelkeit und seit vier Jahren nüchtern sehr saures Erbrechen, welchem heftige Schmerzen vorangehen. Nach dem Essen Gefühl von Vollsein und Kollern in der oberen Hälfte des Abdomen. Stuhl jeden Tag oder jeden zweiten Tag, Blut nie enthaltend. Die Menses bleiben seit 5 Jahren aus. Kopfschmerzen, Schwäche und Abmagerung. Bei der objectiven Untersuchung giebt der obere Theil des Abdomens die Resistenz eines mit Luft gefüllten Kissens. Durch kurze stossende Bewegungen mit den Fingerspitzen werden laute Plätschergeräusche und peristaltische Unruhe hervorgerufen. Rechts und etwas unterhalb des Nabels ein beweglicher harter Tumor von der Grösse eines Hühnereies. Grosse Curvatur 2 Fingerbreit unterhalb des Nabels. Bei der ersten Sondenuntersuchung sind aus dem Magen circa 200 ccm Inhalts, der aus unverdauten Speisen, hauptsächlich aus Amylaceen bestand, herausbefördert worden. Mikroskopisch: Stärkekörperchen und Kartoffelzellen, zahlreiche Sarcinen und Hefepilze. Inhalt filtrirt. A = 0,18 pCt. Sehr deutliche Reaction auf freie HCl, mit Uffelmann-schem Reagens negatives Resultat. Biuretreaction intensiv. T = 0,16 pCt. Am nächsten Tage wurde der Magen nüchtern wiedermals ausgehebert und filtrirt. A = 0,268 pCt.; L = 0,152 pCt.; O = 0,04 pCt. Mit Rücksicht auf die Krankheitsdauer und die Ergebnisse der Magenuntersuchung diagnosticirten wir: narbige Pylorusstenose, Hypertrophie des Pylorus und consecutive Magenerweiterung. Die Operation ist den 3. Juli 1892 vom Coll. Oderfeld ausgeführt worden. Die Magenöffnung bestätigte unsere Diagnose. Der narbig verengte Pylorus liess kaum die Spitze des kleinen Fingers durch. An der hinteren Wand des Pylorus resp. Magens, oberhalb der verengten Stelle, fand sich eine Verdickung mit Schleimhaut überdeckt. An der Mitte dieser Verdickung war eine seichte Vertiefung. Es wurde in diesem Falle die Gastroenterostomie nach Wölfler ausgeführt. Verlauf nach der Operation ohne irgend welche Complicationen. Die Kranke stellte sich nach 9 Monaten vor. Gewichtszunahme 54 Pfund. Gute Laune und vortrefflicher Appetit. Keine Magenbeschwerden. Menses wieder eingetreten. Bei der objectiven Untersuchung sind die Magendimensionen normal gefunden worden. Chemische und motorische Thätigkeit ganz normal. Nüchtern im Magen ein wenig alkalisch reagirenden speisefreien Inhalts. Mikroskopisch: Plattenepithien und Schleimkörperchen. Eine Stunde nach dem Ewald'schen Frühstück nur 40 ccm Inhalts. A = 0,164 pCt.; L = 0,06 pCt.; T + S = 0,104 pCt. 2 Stunden nach einem Probefrühstück Magen vollkommen leer. Ende December 1893 theilte mir die Kranke mit, dass sie ein gesundes Kind geboren hat und dass sie von Magenbeschwerden ganz frei ist.



Der dritte Fall betrifft eine 44jährige Frau, die ich zum ersten Male 1893 gesehen habe. Vor 5 Jahren soll sie einen Typhus abdominalis durchgemacht haben. Das Magenleiden besteht erst seit einigen Monaten. Appetit gut, heftiger Durst, saurer Geschmack im Munde, stetiges Aufstossen, Uebelkeit, Singultus. Einige Stunden nach dem Essen häufiges Erbrechen. Heftige Magenschmerzen, besonders Nachts. Die Schmerzen lassen nach dem Essen nach. Subjectiv wahrnehmbare peristaltische Bewegungen. Hartnäckige Obstipation. Stuhl nur mit Hilfe von Abführmitteln und Lavements. Die objective Untersuchung zeigt eine kolossale Magenerweiterung und gleichzeitig eine Tiefstellung des Magens auf. Laute Plätschergeräusche und peristaltische Unruhe sind leicht hervorzurufen. Bei der Palpation konnte ich keine Verdickung in der Pylorusgegend finden. Aus dem nüchternen Magen gewann ich mehr als $^1/_2$ Liter Inhalts, aus unverdauten Ingesta bestehend. Mikroskopisch: Fett und Fettsäuren, zahlreiche Stärkekörperchen, Hefezellen, Sarcinen und halbverdaute Muskelfasern. A = 0,248 pCt.; L = 0,080 pCt. Reaction auf Milchsäure zweifelhaft. Nachdem der Magen mit einigen Litern Wassers ausgespült worden ist, verbot ich der Kranken feste Nahrung bis Abend und spülte dann den Magen wiedermals aus. Am nächsten Morgen gewann ich aus dem nüchternen Magen 50 ccm speisefreien Inhalt. A = 0,128 pCt.; L = 0,02 pCt. Gleich darauf bekam die Kranke ein Probefrühstück. Nach einer Stunde aspirirte ich 200 ccm Inhalts. A = 0,180 pCt.; L = 0,072 pCt. Ich diagnosticirte bei der Kranken eine narbige Pylorusstenose. Der Magen wurde wochenlang ein Mal, mitunter auch 2 Mal täglich mit einer alkalischen Lösung ausgewaschen. Durch die Magenspülungen und strenge Diät besserte sich der Zustand so weit, dass das Erbrechen gänzlich aufhörte. Jedoch war die Besserung von kurzer Dauer. Auffallend war bei dieser Patientin die häufige Anwesenheit bedeutender Mengen von Galle im nüchternen Magen, obwohl derselbe am Abend zuvor sorgfältig ausgewaschen wurde. Nach einer 4wöchentlichen Behandlung schlug ich der Kranken eine Operation vor. Anfangs willigte die Kranke dieselbe gern ein, doch als schon Alles zur Operation bereit war, verlor ich sie aus dem Auge. Später erfuhr ich, dass die Kranke von Dr. Chwat operirt worden und an Peritonitis zu Grunde gegangen ist. Die Section bestätigte die Diagnose einer narbigen Pylorusstrictur.

Bei der Ausführung der Gastroenterostomie dürfen einige für den günstigen Erfolg der Operation wichtige Punkte Berücksichtigung finden. Es soll zuerst zur Insertion eine möglichst hohe Darmschlinge gewählt werden, um nur einen kleinen Theil des Dünndarms auszuschliessen. In einem Falle von Lauenstein[1]) starb Patient nach der Operation an Inanition, da, wie sich aus der Section ergab, das inserirte Darmstück 40 cm von Coecum entfernt, also fast der ganze Dünndarm ausgeschaltet war. Zur Anastomose eignet sich am besten eine 40 cm von der Plica duodenalis entfernte Darmschlinge. Man findet dieselbe nach Czerny[2]) sehr leicht, wenn man den Magen und das Quercolon nach oben schlägt, dann längs des Mesocolons die Wirbelsäule aufsucht. Links von derselben taucht das Anfangsstück des Jejenums aus dem Mesocolon hervor und lässt sich sehr leicht hervorziehen. Von der Plica geht man dann

1) Centralblatt für Chirurgie. 1888. S. 472.

2) Citirt bei Mehler, l. c.



abwärts, bis man eine Jejunumschlinge findet, die ein hinreichend grosses Mesenterium hat, um freibeweglich an den Magen geheftet zu werden. — Desgleichen muss die Magenfistel in einer möglichst geringen Entfernung vom Pylorus angelegt werden, sonst kann sich zwichen dem verengten und dem neugebildeten Pförtner eine Ausbuchtung bilden, in der sich die Ingesta anhäufen und die Magenwandungen ausdehnen werden, so, dass sich nach Gastroenterostomie die Symptome von Magenerweiterung von Neuem einstellen werden. In dem oben aufgeführten Falle von Weir handelte es sich um einen Kranken, bei dem vor 3 Jahren wegen narbiger Pylorusstenose eine Gastroenterostomie gemacht wurde. Doch kamen nach der Operation die Magenstörungen zurück. Weir nahm an, dass sich oberhalb der im Magen angelegten Oeffnung eine Ausbuchtung des Magens gebildet habe. Die Verengerung dieses blinden Sackes wurde mit gutem Erfolge nach der Methode von Bircher ausgeführt. — Rockwitz[1]) legt darauf Werth, dass der Darm derart dem Magen angepasst werde, dass seine Peristaltik parallel der des Magens von links nach rechts verlaufe, dass also der zuführende Schlingentheil an die linke, der abführende an die rechte Ecke des Magenschnittes versetzt wird. Der rationelle Vorschlag von Rockwitz sichert doch keinesfalls von der Eventualität, die, meines Erachtens, als die einzige Schattenseite der Gastroenterostomie zu betrachten ist. Ich meine einerseits die Möglichkeit des Abflusses der Galle und des Pankreassaftes in den Magen, wodurch es zu unstillbarem Erbrechen und Collaps kommt, andererseits die Anhäufung der Ingesta in dem zuführenden Theile des Jejunum ev. Duodenum, was zur Inanition führen muss. Es ist unerklärlich, weshalb sich in einigen Fällen der Uebergang der Ingesta in den Darm, sowie der Abfluss der Leber- und Pankreassäfte nach der Gastroenterostomie normal gestaltet, in anderen dagegen, übrigens viel selteneren Fällen zu den oben erwähnten Zuständen kommt. Dies wäre höchst wahrscheinlich auf einige unerklärte Details der Operationstechnik zurückzuführen. Jaboulay[2]) empfahl, der Gastroenterostomie eine zweite Anastomose des zu- und abführenden Darmstückes (Duodenojejunostomie) hinzuzufügen. Gross[3]) hält die Enteroanastomose für empfehlenswerth bei der Methode von Wölfler, dagegen findet er dieselbe ganz entbehrlich bei der Hacker'schen Methode. Kocher[4]) hat zu diesem Zwecke eine andere Methode angegeben. Seine Methode der Gastroenterostomie besteht darin, dass der Darm nicht in der Längsrichtung, sondern quer an der Convexität geöffnet wird, der Wundrand des abführenden Darmtheiles direct mit dem unteren Rand der Magen-

1) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 25. S. 502.
2) Archives prov. de chir. 1892. No. 1.
3) l. c.
4) Centralblatt für Chirurgie. 1891. No. 26.

wunde vereinigt wird, der Rand des zuführenden dagegen 2 cm entfernt von der Oeffnung an den oberen Rand der Magenwunde geheftet wird. Auf diese Weise wird durch Ventilbildung der Einfluss des Mageninhaltes in das untere Darmende gewährleistet. Noch eine andere Modification ist von Maydl[1]) angegeben worden. Die Ausführung dieser Methode gestaltet sich folgendermassen: der Dünndarm wird quer durchgeschnitten, 10 cm unterhalb der Mündung des peripheren Endes wird der Darm an der convexen Seite der Länge nach circa 3 cm weit eingeschnitten und hier wird das cerebrale Ende von der Seite her in das abführende Darmstück eingenäht. So kann die Galle und der Pankreassaft anstandslos in den Darm einfliessen. Dann wird das periphere Darmstückende in den Magen eingenäht.

Um das Uebertreten der Leber- und Pankreassecrete in den Magen und die Stauung der Ingesta im zuführenden Theile des Jejunum resp. Duodenum zu vermeiden, müssen wir uns einstweilen einer der erwähnten Modificationen bedienen. Unter den Operationen, die bei narbiger Pylorusstenose geübt werden, steht die Gastroenterostomie oben an. Diese Operation hat keine speciellen Contraindicationen und kann bei zahlreichen Adhäsionen des Pylorus mit der Umgebung oder grosser schwelliger Narbe durch keine andere ersetzt werden. Dagegen würde mit der Gastroenterostomie in allen übrigen Fällen die Pyloroplastik von Heincke-Mikulicz wetteifern.

Die Pyloroplastik besteht darin, dass die Stenose der Länge nach gespalten und die Wunde quer vereinigt wird. Die erste Pyloroplastik ist von Heinecke im Jahre 1886 und unabhängig von ihm die zweite von Mikulicz im Jahre 1887 ausgeführt worden. Köhler[2]) stellte im Jahre 1890 16 Fälle von Pyloroplastik zusammen. Zu diesen Fällen will ich 15 neueren Datums hinzufügen.

c) Pyloroplastik.

Chirurg.	Zahl der Fälle.	Bemerkungen.	Heilung.	Tod.
Heinecke[2]) 1886, 1887.	2	—	2	—
Mikulicz[2]) 1887, 1888.	2	—	1	1 (Collaps).
Novaro[2]) 1888—1890.	6	In dem letal verlaufenden Falle zuerst die Loreta'sche Methode, nachher Pyloroplastik.	5	1 (innerliche Blutungen).
Latus	10		8	2

1) Wiener med. Wochenschrift. 1892. No. 18—20.
2) A. Köhler, Deutsche med. Wochenschrift. 1890. No. 35.



Chirurg.	Zahl der Fälle.	Bemerkungen.	Heilung.	Tod.
Transport	10		8	2
Bardeleben[1]) 1888, 1890.	2	—	2	—
Haeven[1]) 1888.	1	—	1	—
Carle[1])	1	—	1	—
Lauenstein[1]) 1889.	1	—	—	1 (Periton.).
R. Köhler[1]) 1890.	1	Lorata und Pyloroplastik.	—	1 (Collaps).
Postempski[2])	2	—	2	—
Doyen[3])	3	—	1	2
Falleroni[4]) 1891.	1	Acht Monate nach der Operation von Loreta.	1	—
Senni[5]) 1892.	2	—	2	—
Rohmer[6]) 1892.	1	Nach 5 Monaten wegen Recidiv führte Gross die Gastroenterostomie aus.	1	—
Colzi[7]) 1882.	3	—	3	—
Limont and Page[8]) 1892.	1	—	1	—
Riegner[9]) 1893	1	—	—	1 (Collaps)
Gould[10])	1	—	1	—
Summa	31		24	7

Die Pyloroplastik giebt also 77,4 pCt. Heilung. Schliessen wir aus der Zahl der zusammengestellten Fälle von Pyloroplastik diejenigen zwei (Novaro und Köhler) aus, in denen vor der Pyloroplastik die Loreta'sche Methode versucht worden ist, so bleiben 5 Todesfälle auf 29, was 82,7 pCt. Heilung betrifft. Vor der Gastroenterostomie hat die Pyloroplastik diesen Vorzug, dass ihre Ausführung viel leichter ist und dass sie die normalen physiologischen Verhältnisse im Verdauungstractus nicht beeinträchtigt. Aus diesem Grunde hat die Pyloroplastik viel Anhänger gewonnen. Sie wurde häufig bei narbigen Pylorusverengerungen, welche sich nach Trinken ätzender Substanzen bildeten, ausgeführt. In der That scheint die Pyloroplastik bei dieser Form der narbigen Strictur

1) A. Köhler, l. c.
2) Verhandlungen des X. internationalen Congresses. Bd. 3.
3) Debove et Rémond, l. c.
4) Centralblatt für Chirurgie. 1891. No. 46.
5) Centralblatt für Chirurgie. 1892. S. 356.
6) Citirt bei Trognon, l. c.
7) Centralblatt für Chirurgie. 1892. S. 1054.
8) Centralblatt für Chirurgie. 1892. S. 892.
9) Deutsche med. Wochenschrift. 1893. No. 16.
10) Ref. The Americain Journal. Sept. 1893.

am meisen geeignet zu sein. Dagegen ist diese Operation bei vorhandenen Verwachsungen des Pylorus mit den Nachbarorganen und bei allzugrosser Stenose nicht ausführbar. Auf dem 21. Chirurgencongresse sprach Braun[1]) die Ansicht aus, dass der Schnitt im Magen bei der Pyloroplastik nicht mehr als 8 cm betragen dürfe, um noch gut in querer Richtung wieder vereinigt werden zu können. In einem Falle von Loebken, wo es sich um eine ringförmige, starre Strictur handelte, genügte die einfache Spaltung nicht, so dass die Resection des Pylorus ausgeführt werden musste. Schuchardt hat in einem Falle von Verätzung der Magenschleimhaut durch Salzsäure einen Schnitt von 10 cm Länge machen müssen, wo die quere Vereinigung nachher nicht gelang. Er legte dann eine Duodenopylorusfistel an. — Recidiv der Verengerung nach Pyloroplastik ist bis jetzt nur ein einziges Mal beobachtet worden, nämlich im Falle von Rohmer, in dem Gross nach 5 Monaten die Gastroenterostomie ausführte. Die Pyloroplastik ist bei der narbigen Pylorusstrictur, falls keine entzündlichen Verwachsungen mit der Umgebung oder allzugrosse schwielige Narben vorhanden sind, sehr empfehlenswerth. In diesen nicht complicirten Fällen steht die Pyloroplastik der Gastroenterostomie nicht nach, ja, sie ist der letzteren wegen Einfachheit und grösseren Heilungsprocentes viel überlegen.

Es sei jetzt der Reihe nach der Loreta'schen Methode Erwähnung gethan. Diese Methode besteht darin, dass von einer dicht am Pylorus angebrachten Wunde aus die Stenose mit dem Finger oder mit Sonden erweitert wird. Die Loreta'sche Operation wurde fast ausschliesslich in Italien und Amerika gemacht, aber auch dort hat sie jetzt wenig Anhänger. — In der folgenden Tabelle sind 22 Fälle von Erweiterung narbiger Pylorusstenose nach Loreta zusammengestellt.

d) Die Operation von Loreta.

Chirurg.	Zahl der Fälle.	Heilung.	Tod.
Loreta[2]) 1882—1888.	5	5	—
Giommi[3]) 1883.	1	—	1
Frattini[3]) 1883.	1	—	1
Latus	7	5	2

1) Centralblatt für Chirurgie. 1892. No. 32.
2) Albertini, Centralblatt für Chirurgie. 1883, No. 12, und 1884, No. 6.
3) Debove et Rémond, l. c.

Chirurg.	Zahl der Fälle.	Heilung.	Tod.
Transport	7	5	2
Bournay[1]) 1886.	2	—	2
Hagyards[1]) 1887.	1	?	?
Codivilla[2]) 1888.	1	1	—
Köhler[3]) 1888.	1	—	1
Poggi[4]) 1888.	2	2	—
Treves[5]) 1888.	1	1	—
Gardner[5]) 1888.	1	1	—
Barton[1])	2	1	1
Huntington[6])	1	1	—
Kinnikut a. Bull[5])	1	1	—
v. Kleef[7])	1	—	1
Hale White[1])	1	—	1
Arbuthnoth[1])	1	—	1
Summa	23	13	9

Auf 22 Fälle ist in 13 (in einem Falle der Ausgang mir unbekannt) günstiger Erfolg erreicht worden, was 59 pCt. Heilung beträgt.

	Pylorectomie.	Loreta'sche Operation.	Gastroenterostomie.	Pyloroplastik.
Heilung:	54,8 pCt.	59 pCt.	71,9 pCt.	82,7 pCt.

Es geht aus dieser Tabelle hervor, dass die Ergebnisse der Loretaschen Operation denjenigen der Pylorectomie nicht nachstehen. Doch wird jetzt diese Operation in Folge der Complicationen und Recidive wenig geübt. Zu den häufigen Complicationen gehören Blutungen und Zerreissungen der Pyloruswandungen.

Durante[8]) führte bei einer narbigen Strictur des Pylorus und eines Theiles des Duodenum den Divulsor Loreta's mit einer Oeffnung von 4—5 cm zur Erweiterung durch, doch zerrissen dabei die Wandungen des Pylorus und des Duodenum, letzteres auf eine Strecke von 7 cm. Es wurde ein Lappen aus der vorderen Magenwand gebildet, der sich

1) Debove et Rémond, l. c.
2) Citirt bei Köhler, l. c.
3) Berliner klin. Wochenschrift. 1888. No. 46.
4) Deutsche med. Wochenschrift. 1889. No. 2.
5) Schmidt's Jahrbücher.
6) Centralblatt für Chirurgie. 1890.
7) Ref. Berliner klin. Wochenschrift. 1893. No. 44.
8) Centralblatt für Chirurgie. 1893. No. 20.



mit leichter Winkelbildung zwischen den Duodenallappen einlegen liess (günstiger Verlauf). Die Erweiteruag nach Loreta bei narbigen Stenosen hat in mehreren Fällen wiederholt werden müssen, weil sich ein Recidiv einstellte. Wiederkehr der Verengerung bemerkte Loreta selbst 3 Mal 2—3 Wochen nach der Operation. Zwei dieser Kranken operirte er wiedermals und dann mit dauerndem Erfolg. Codivilla berichtet über dasselbe Ereigniss bei Hypertrophie des Pylorus. In der Tabelle der Pyloroplastik sind 2 Fälle (Novaro und R. Köhler) angeführt, in denen der Versuch nach Loreta zu operiren misslang, und ein Fall (Folleroni), in dem Recidiv 8 Monate nach der Loreta'schen Operation eintrat. Aus den angeführten Gründen halte ich die Loreta'sche Methode für unzweckmässig.

Ueber die von Maydl empfohlene Jejunostomie wird bei der Besprechung der operativen Behandlung des Carcinomas ausführlich die Rede sein. Bei narbiger Pylorusstenose halte ich die Jejunostomie für wenig empfehlenswerth, obwohl Maydl glaubt, dass die Strictur, welche nicht mehr dem Reizen des sie passirenden Nahrungsstromes ausgesetzt ist, sich erweitere und die peristricturalen Infiltrationen zur Resorption gelangen können. Diese Voraussetzung ist bis jetzt nicht bestätigt worden. Entschliessen wir uns einmal den Kranken zu operiren, so ist es zweckmässiger eine Gastroenterostomie oder eine Pyloroplastik auszuführen, als auf unsichere Resultate der Jejunostomie zu rechnen.

Schliesslich sei der Durchschneidung der Magenadhäsionen eine kurze Notiz geschenkt. Bei der Erörterung der Differenzialdiagnose der Pylorusstrictur war bereits erwähnt, dass die letztere durch fibröse Stränge, namentlich bei stärkerer Füllung des Magens bedingt sein kann. Colzi[1]) beobachtete einen Fall von Pylorusstrictur, die durch Adhäsionen mit der Leber nach einer Pericholecystitis entstand. Hacker[2]) erzielte in 2 Fällen Heilung nach blosser Durbhtrennung der Stränge. Oben ist der Fall von Bircher angeführt, in dem die Magenerweiterung ebenfalls durch einen fibrösen Strang veranlasst war. Jüngst beobachtete M. Robson[3]) 2 Fälle von Magenerweiterung, die durch Verwachsungen des Pylorus verursacht waren. In einem Falle lagen den Adhäsionen Gallensteine, im anderen ein Ulcus zu Grunde.

Nach Ausführung dieser oder jener Magenoperation wegen narbiger Pylorusstenose wird der Kranke eine Zeit lang vom Rectum aus ernährt. Wann soll die Ernährung per os beginnen? Einige geben dem Kranken während der ersten 8—10 Tage ausschliesslich Nährklystiere, andere dagegen erlauben schon am dritten, selbst am zweiten Tage Nahrung

1) l. c.
2) Wiener med. Wochenschrift. 1887. No. 37—38.
3) Ref. La Semaine médicale. 1893. No. 60.



per os. Allgemeine Regeln lassen sich, meines Erachtens, nicht aufstellen, in jedem einzelnen Falle sollen das Allgemeinbefinden des Kranken und sein Kräftevorrath entscheiden. Doch glaube ich, dass die zu frühe Nahrungszufuhr per os (vom 2. oder 3. Tage nach der Operation) zu unerwünschten Ereignissen, wie z. B. zu Nahtlösung führen kann.

Es sei mir gestattet, am Ende dieses Abschnittes über die Ergebnisse der Magenuntersuchungen nach der Operation in einigen Worten mitzutheilen. Die Zahl der Magenuntersuchungen nach der Operation einer narbigen Pylorusstenose ist sehr gering und gehören fast sämmtliche der Gastroenterostomie an. Es sind mir die Untersuchungen von G. Klemperer nach Pyloroplastik und die von Dunin[1]) bei 3 Kranken und die unserigen bei einer Kranken (S. 136) nach Gastroenterostomie bekannt. Im Fall von Klemperer hat sich der hochgradig erweiterte Magen nach der Operation auf seine normale Grösse zurückgebildet. Dunin untersuchte den Magen seiner Kranken vor und nach der Operation und kam zu folgenden Schlüssen: der Magen kehrte nach der Gastroenterostomie zur normalen Grösse zurück; die motorische und chemische Thätigkeit besserte sich bedeutend, wurde aber in keinem Falle vollkommen normal. Bei unserer Kranken sind die Magendimensionen 9 Monate nach Gastroenterostomie normal gefunden worden. Auch in der motorischen und chemischen Thätigkeit war nichts Abnormes zu finden. Gewichtszunahme 54 Pfd. Die Menses, die vor der Operation seit mehreren Jahren ausblieben, stellten sich wieder ein, und die Kranke hat $1^1/_2$ Jahre nach der Operation ein gesundes Kind geboren.

Diese Untersuchungen liefern den Beweis, dass die Gastroenterostomie bei narbiger Pylorusstenose ganz gerechtfertigt ist, da wir durch die Bildung einer neuen Communication zwischen Magen und Darm auf die radicale Heilung des Kranken und die Herstellung seiner Magenfunctionen rechnen können.

II. Chronische Magengeschwüre.

Operative Behandlung der chronischen Magengeschwüre. Indicationen: Magenblutungen und Perforationen. Symptome der Magenperforation. Excision des Ulcus. Zufällige Operation der Magengeschwüre. Die Magenfunctionen nach Ulcusexcision.

Im vorigen Abschnitte war die Rede hauptsächlich von den Folgen des chronischen Magengeschwürs, nämlich von den Pylorusnarben und der consecutiven Magenerweiterung. Aber auch ein unvernarbtes Magengeschwür kann Veranlassungen zu chirurgischer Intervention geben. Es giebt zwei Indicationen zu operativem Eingriffe bei Ulcus rotundum:

1) l. c.



a) häufige, grössere Magenblutungen, die das Leben des Patienten in Gefahr setzen, und b) Magenperforation. Schon Rydygier[1]) zählte im Jahre 1885 Blutungen unter den Indicationen zur Magenoperation, doch selbst operirte er nie aus diesem Grunde. Bis jetzt ist Mikulicz[2]) der einzige, der wegen Magenblutungen zur Operation griff. Mikulicz empfiehlt bei durch Pylorusstenose complicirten Magenblutungen, die Pyloroplastik mit Cauterisation des Geschwürgrundes zu verbinden. Dunin hält es für zweckmässig, in Fällen von sich oft wiederholenden, durch Pylorusstrictur nicht complicirten, Blutungen, falls nach Eröffnung der Bauchhöhle die blutende Stelle zu finden nicht gelingt, die Gastroenterostomie auszuführen, da die Geschwüre, die ihren Hauptsitz am Pylorus haben, durch die Oeffnung einer neuen Passage für den Nahrungsstrom, rasch heilen würden.

Viel häufiger, als Blutungen, giebt Magenperforation Veranlassung zur Operation. In seltenen Fällen, falls es zur Bildung von entzündlichen Adhäsionen mit den Nachbarorganen (Leber, Pankreas etc.) gekommen ist, bricht das Geschwür in einen vorher abgekapselten Raum durch. Dann kommt dass Krankenbild des subphrenischen Abscesses zu Stande. Doch in der Mehrzahl der Fälle perforirt ein Magengeschwür direct in die Bauchhöhle. Die Erkennung einer Magenperforation bietet keine besonderen Schwierigkeiten, wenn es bekannt ist, dass der Kranke an Ulcus rotundum litt. Nach Ebstein[3]) sollen rasches Verschwinden der Leberdämpfung und Fehlen des Erbrechens für Magenperforation charakteristisch sein. Ist eine Magenperforation sichergestellt, so ist es die rasche chirurgische Hilfe, die allein noch im Stande ist, den Kranken zu retten. In der Literatur habe ich 11 Operationen, die wegen Magenperforation vorgenommen worden sind, gefunden. Es sind die Fälle von Czerny[4]) (2), Mikulicz[5]) (1), Stelzner[4]) (2), Heusner[6]) (2), Niessen[6]) (1), Mouissait[7]) (1), Simon und Barling[7]) (1), und Lücke[8]) (1). Sämmtliche Fälle mit Ausnahme eines von Heusner, endeten letal. Der günstig verlaufende Fall, von Kriege veröffentlicht, betraf einen 41jährigen Mann, der schon seit 20 Jahren magenleidend war und 4 Mal Blutungen, die letzte vor 11 Monaten, durchmachte. Bei diesem Kranken traten plötzlich die Erscheinungen der Perforation eines Magengeschwürs auf. 16 Stunden darauf Laparotomie. Die Per-

1) Przegląd lekarski. 1885. No. 1—4.
2) Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 37. H. 1.
3) Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. IX.
4) Steinthal, Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 37.
5) Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 39.
6) Citirt bei Kriege, Berliner klin. Wochenschrift. 1892. No. 49—50.
7) Debove et Rémond, l. c. p. 396.
8) Pinner, Centralblatt für Chirurgie. 1893. No. 28.

forationsstelle lag nahe der Cardia und war nur bei starkem Abziehen des linken Rippenbogens und der Leber und Herabziehen des Magens zugänglich. In dem Bauchraum fand sich nur wenig Mageninhalt. Excision des Geschwürs und Schliessung durch Naht. In der 5. Woche nach der Operation wurde ein linksseitiges Empyem operirt. Genesung.

Die Ergebnisse der operativen Behandlung der Magenperforation sind keinesfalls ermuthigend, wenn unter 11 Operationen nur eine von güstigem Erfolge war. Dieses traurige Resultat spricht aber keineswegs gegen den chirurgischen Eingriff in diesen verzweifelten Fällen. Sollen wir uns denn dem dem sicheren Tode verurtheilten Patienten gegenüber passiv verhalten und nicht einmal eine Operation versuchen, die doch Rettung schaffen kann? Uebrigens vergessen wir nicht, dass in den letal verlaufenden Fällen die Operation nicht immer als unmittelbare Todesursache zu beschuldigen war, und dass in einigen entweder die Perforationsstelle während der Operation nicht gefunden, oder ein zweites perforirendes Geschwür nicht berücksichtigt wurde. Kriege auf Grund der Brinton'schen Statistik, nach welcher am häufigsten die Geschwüre an der vorderen Magenwand perforiren (85 pCt.), dann die in der Umgebung der Cardia (40 pCt.), empfiehlt bei Magenperforation folgendermassen vorzugehen: falls nicht ausströmender Mageninhalt oder fibrinöse Beilage einen deutlich Wegweiser abgeben, wird man zuerst da suchen, wo die Perforationen am häufigsten sind, nämlich an der vorderen Magenwand bis zur kleinen Curvatur hin. Wenn hier das Loch nicht zu finden ist, so wird man die Gegend der Cardia durch einen queren Schnitt nach links durch die Bauchdecken zugänglich machen, dann erst wäre nach einem Querschnitt nach rechts die Pylorusgegend und der obere Theil des Duodenum abzusehen und zuletzt durch einen Einriss in das Ligamentum gastrocolicum und Emporziehen des Magens die hintere Wand genau durchzusuchen. — Eben so genau soll, meines Erachtens, der Magen bei einer wegen Magenblutungen vorgenommenen Operation untersucht werden, nur muss dies in einer etwas anderen Ordnung geschehen, da die Magengeschwüre ihren Hauptsitz am Pylorus und an der kleinen Curvatur haben, sich viel seltener an den Wandungen oder grosser Curvatur ansetzen. Die von Dunin bei drohenden Magenblutungen empfohlene Gastroenterostomie ist bei der Localisation des Geschwürs am Pylorus vollkommen gerechtfertigt, dagegen wäre dieselbe ganz nutzlos, falls sich das Ulcus an irgend einer anderen Stelle befände.

Ich will noch der zufälligen Excision des Magengeschwürs erwähnen. Ich meine eben diejenigen Fälle, in denen die Operation wegen einer Verhärtung oder eines verdächtigen Tumors des Magens vorgenommen worden war, und erst auf dem Operationstische nach Eröffnung der Bauch- oder Magenhöhle ein Ulcus rotundum constatirt wurde. Es sind



die Fälle von Czerny[1]), Cordua[2]) und Mikulicz[3]). Im letzteren Falle sind die Magenfunctionen vor und nach der Operation untersucht worden. Ich will diesen deshalb in Kurzem erwähnen.

24jähriges Mädchen erkrankte vor 5 Monaten ziemlich plötzlich an Magenbeschwerden (intensive Magenschmerzen nach dem Essen, häufiges Erbrechen und Appetitlosigkeit). Bei flüssiger Diät und Bettruhe schwanden die Schmerzen und das Erbrechen. Vor Beginn ihrer Erkrankung bemerkte Patientin in der Gegend des Nabels und etwas über demselben eine etwas haselnussgrosse Geschwulst, die seit der Zeit ganz allmälig gewachsen sein soll. In den letzten Monaten ist Patientin äusserst abgemagert. Wenige Tage vor ihrer Aufnahme in die Klinik traten die oben beschriebenen Symptome mit erneuter Heftigkeit auf. Patientin will damals Blut im Erbrochenen bemerkt haben.

Im Epigastrium dicht oberhalb und etwas nach links vom Nabel fühlt man deutlich eine etwa gänseeigrosse Geschwulst, auf Druck mässig schmerzhaft. Die Bauchdecken sind mit ihr verwachsen. Der Magensaft reagirt stark sauer, deutliche Reaction auf freie Salzsäure. Mikroskopisch Sarcine nachweisbar. Bei der Aufblähung des Magens ändert die Geschwulst ihre Lage nicht; der Magen ist stark nach abwärts verlagert, die kleine Curvatur steht in der Mittellinie in Nabelhöhe, die grosse Curvatur mitten zwischen Nabel und Symphyse. Der Fundus reicht bis zur linken Mamillarlinie, der Pylorus ebenso weit nach rechts. Die verwachsene Partie des Magens wird von der Bauchwand abgetrennt und nach Lösung sämmtlicher Verwachsungen wird der Magen durch die Bauchwunde herausgehoben. Inmitten der schwielig verdickten Partie, welche gerade auf der kleinen Curvatur, in der Nähe der Cardia gelegen war, konnte man ein tiefes Ulcus von etwa Markstückgrösse palpiren. Es erfolgte nun die Umschneidung der ganzen infiltrirten Partie, $^1/_2$—1 cm vom Rande derselben im gesunden Gewebe.

Kaensche führt keine Details der Magenuntersuchungen nach der Operation an. Doch betont er ausdrücklich, dass sich die secretorische und motorische Thätigkeit stets in normalen Grenzen bewegte.

III. Primäre Magenerweiterung.

Begriff und Wesen der Dilatation. Tief- und Verticalstellung. Atonie, grosser Magen, atonische Dilatation und Retentionserweiterung. Primäre und secundäre Erweiterung. Methode von Bircher. Gastroenterostomie.

Ueber den Begriff und das Wesen der Dilatation sind nicht alle Autoren einverstanden. Abgesehen von der Gastroptosis und Verticalstellung, deren Erkennung leicht genug ist, wenn man sich nur nicht bei der Magenuntersuchung auf die Bestimmung der grossen Curvatur beschränkt, giebt es Autoren (wie z. B. Bouchard), die Atonie von der Dilatation nicht abgrenzen wollen. Die neueren französischen Autoren (Bouveret, Debove et Rémond) nehmen für die Differenzialdiagnose zwischen Magenatonie und Magenerweiterung die Stagnirung

1) F. Maurer, Archiv für klin. Chirurgie. 1884.
2) Debove et Rémond, l. c.
3) Kaensche, Deutsche med. Wochenschrift. 1892. No. 49.



von Ingesta im nüchternen Magen als Grundlage an. Nach Debove und Rémond[1]) soll Dilatation „als motorische Insufficienz, bei der der Magen gewöhnlich nüchtern Speisen in beträchtlicher Menge enthält," aufgefasst werden. Noch deutlicher grenzt Bouveret[2]) die Atonie von der Erweiterung ab. „Ein atonischer Magen zeigt Plätschern während des ganzen oder des grössten Theils der Verdauung, ist aber immer, mag er gross oder klein sein, nüchtern leer, oder enthält Schleim und Magensaft. Magenerweiterung ist als ein krankhafter Zustand zu betrachten, der sich gleichzeitig durch die Vergrösserung der Capacität, Herabsetzung des Muskeltonus und Stagnirung der Ingesta charakterisirt." Desgleichen bildet nach Jaworski[3]) das lange Verbleiben der Ingesta im Magen das Hauptsymptom der Magenerweiterung. Es wäre, meiner Meinung nach, zweckmässig, klinisch Atonie, atonische Dilatation und Retentionserweiterung von einander abzugrenzen. Ich fasse die Atonie als Herabsetzung des Magentonus in Folge von Musculaturschwäche auf, ohne dass der Magen gleichzeitig vergrössert sei. Ein atonischer Magen giebt leicht dem Drang der Speisen nach, zeigt während des ganzen oder des grössten Theils der Verdauung Plätschern, welches häufig den Nabel erreicht, doch sind seine Dimensionen nicht vergrössert. Die Contractilität ist bei der Atonie herabgesetzt, so dass man eine Stunde nach dem Ewald'schen Probefrühstück aus dem Magen ziemlich viel (100 bis 200 Ccm) Inhalt gewinnt, der Magen kann nüchtern Schleim oder Magensaft enthalten, selbst Plätschern zeigen, enthält aber nie bei gewöhnlicher Atonie Speisereste im nüchternen Zustande. (Ueber die Beziehung der freien Salzsäure zur gebundenen war bereits an einer anderen Stelle die Rede.) Ist die Atonie durch Vergrösserung der Magendimensionen complicirt, so liegt eine gewöhnliche, atonische Magenerweiterung, im klinischen Sinne dieses Wortes, vor, die sich von dem sogenannten grossen Magen dadurch unterscheidet, dass der letzte compensirt ist und keine Beschwerden veranlasst. Leute mit grossem Magen haben, gleich den an einem compensirten Herzfehler leidenden, keine Ahnung von ihrem Zustande. Bei Atonie liegt motorische Insufficienz ohne gleichzeitige Vergrösserung der Magencapacität vor, der grosse Magen zeichnet sich blos durch die Vergrösserung des Organs aus dagegen ist der Magen bei gewöhnlicher Erweiterung atonisch und gross. Die gewöhnliche, atonische Dilatation kommt, wie ich glaube, viel häufiger vor, als die Retentionserweiterung (Erweiterung mit Stagnirung der Ingesta im nüchternen Magen). Diese Abgrenzung (atonische und Retentionserweiterung) ist in Bezug auf unser Thema von grossem Belang, da

1) Debove et Rémond, Traité des maladies de l'estomac. 1893. p. 343.
2) Bouveret, Traité des maladies de l'estomac. 1893. p. 304 et 314.
3) Handbuch der Magenkrankheiten (polnisch). 1893.

bis jetzt nur die letzte Form Veranlassungen zu operativer Behandlung giebt. Ich spreche absichtlich von 2 Formen, nicht Graden, da jede von ihnen, wie es scheint, ihre eigene Aetiologie und Verlauf hat. So entsteht die Retentionserweiterung durch anatomischen oder spastischen Pylorusverschluss, dagegen muss die gewöhnliche Dilatation, mit Rücksicht auf die Durchgängigkeit des Pförtners, als eine atonische Form angesehen werden. Es unterscheiden sich ausserdem beide Formen auch bezüglich der dieselben begleitenden Symptome. Die Hauptsymptome der Retentionserweiterung bilden: Erbrechen von unverdauten Speisen, heftige Magenschmerzen, peristaltische Unruhe und Obstipation. Bei der atonischen Magenerweiterung kommt es nie zu Erbrechen noch zu peristaltischer Unruhe. Stuhl gewöhnlich nicht retardirt. Patienten klagen vorwiegend über ein Gefühl von Vollsein und Kollern in der Magengegend. Bei der objectiven Untersuchung gelingt es lautes Plätschern, welches den Nabel einige Finger breit überschreitet, hervorzurufen. Das Plätschern verschwindet, sobald der Magen von seinem Inhalt befreit wird. Nüchtern kann der Magen Schleim und Magensaft, selbst in beträchtlicher Menge, enthalten, nie aber Speisereste. Hebert man einen solchen Magen nüchtern aus und giebt darauf dem Kranken $^1/_2$ Liter Flüssigkeit, so wird das Plätschern sehr deutlich und ist es noch einige Finger breit unterhalb des Nabels wahrzunehmen. Die Aufblähung mit Luft oder CO_2 liefert den Beweis, dass der Magen vergrössert ist und dass er weder dislocirt noch sich in Verticalstellung befindet.

Die Retententionsdilatation kann entweder primär oder secundär sein. Die primäre Magenerweiterung begleitet hauptsächlich oder sogar ausschliesslich die continuirliche Magensaftsecretion. Fanden doch Bouveret und Devic[1]) unter 10 Fällen von chronischer continuirlicher Magensaftsecretion in der Hälfte Magenerweiterung mit Verbleiben der Ingesta im nüchternen Magen. Eigentlich ist auch die die chronische Hypersecretion begleitende Magenerweiterung als secundär zu betrachten, da sie höchst wahrscheinlich durch spastischen Pylorusverschluss, in Folge von übermässiger Acidität des Magensaftes oder den die continuirliche Magensaftsecretion häufig begleitenden Geschwüren, die durch Reizung eine spastische Contractur der Pylorusgegend hervorrufen können, zu Stande kommen. Es wird zwar oft die Ansicht vertreten, dass die primäre Magendilatation bei verschiedenen Magenaffectionen, wie z. B. bei chronischem Catarrh, selbst bei nervöser Dyspepsie vorkomme, doch wird damit wahrscheinlich die Atonie oder die gewöhnliche atonische Erweiterung, keinesfalls aber die Retentionsdilatation gemeint. Selbst in denjenigen Fällen in welchen die Krankheitssymptome und die Ergebnisse der Untersuchung der secretorisschen Magenthätigkeit (Schleim,

1) Bouveret et Devic, La dyspepsie par hypersécretion gastrique. 1891.



herabgesetzte Acidität oder Anacidität) für eine sich auf Grund des chronischen Catarrhs entwickelte Retentionserweiterung zu sprechen scheinen, wird eine erschöpfende Anamnese den Beweis bringen, dass es sich nur um das Finale eines Processes, der einst mit Hyperacidität oder Hypersecretion verlief, kurz mit Atrophie der Magendrüsen in Folge von langjähriger überanstrengter Arbeit handelt.

Wenn wir eine Retentionsdilatation haben, so ist zuerst zu entscheiden, ob sie eine primäre oder secundäre ist. Ist in der Magengegend kein Tumor oder Strang zu fühlen, so wird die Diagnose nicht immer leicht sein. Die Symptome können bei der primären und bei der secundären Retentionserweiterung die gleichen sein, nämlich: die Stagnirung der Ingesta im nüchteren Magen, häufiges, reichliches Erbrechen von unverdauten Speisen, selbst sichtbare peristaltische Bewegungen. Das Auftreten von Galle im Magen schliesst keinesfalls Pylorusstenose aus, wie dies aus dem oben angeführten Falle (S. 137), in dem trotz des Vorhandenseins von bedeutender Menge von Galle die Section eine Pylorusstrictur aufwies, hervorgeht. Den einzigen sicheren Anhaltspunkt bildet der Erfolg der inneren Behandlung. Entsprechende Diät und systematische Magenauswaschungen mit Anwendung von grossen Alkalidosen verbunden, können bei primärer Retentionserweiterung, wie dies aus den Beobachtungen von Bouveret und Devic einleuchtet und was ich selbst durch eigene Erfahrung bestätigen kann, längere Ruhepausen veranlassen, in denen die Kranken frei von Magenbeschwerden sein werden und der nüchterne Magen keine Speisereste enthält. Der günstige Erfolg von grossen Alkalidosen in diesen Fällen lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass dieselben die Ursache des Spasmus aufheben, indem sie den übersauren Mageninhalt abstumpfen. Dagegen werden Magenausspülungen und noch weniger Alcalia bei consecutiver Magenerweiterung keineswegs von Nutzen sein. Ich will noch hinzufügen, dass die Menge der Ingesta im nüchternen Magen bei primärer Retentionserweiterung nicht so bedeutend ist, wie bei secundärer Magendilatation, dass es häufig gelingt, während einer Sitzung den Magen von stagnirenden Speisen vollkommen zu befreien, und dass sich derselbe bei strenger Diät und Magenausspülungen nüchtern mehrmals leer zeigt.

Sind wir im Stande, durch innere Behandlung die primäre Retentionsdilatation zur Heilung bringen? Wir müssen offen gestehen, dass die innere Therapie auch bei primärer Magenerweiterung bis jetzt keine ermuthigenden Resultate aufweist. Bouveret[1]), der mehrere Fälle von continuirlicher Magensaftsecretion genau beobachtete, spricht sich über deren Heilung auf folgende Weise aus: „Toute hypersecretion permanente accompagnée de retention gastrique doit être tenue pour grave et très

1) l. c. p. 203.



suspect d'incurabilité. J'ai obtenu de très grandes améliorations, mais aucun de mes malades ne peut être consideré comme guéri."

In Anbetracht der negativen Resultate der inneren Therapie, muss die chirurgische Behandlung der primären Retentionserweiterung als gerechtfertigt betrachtet werden. Bircher[1]) war der erste, der auf die Idee kam, die primäre Magenerweiterung operativ zu behandeln. Seine Methode besteht in der Verkleinerung der Magencapacität durch Faltenbildung aus den Magenwandungen. Im Jahre 1891 veröffentlichte Bircher 3 nach der von ihm angegebenen Methode operirte Fälle. Ich will hier dieselben in extenso mittheilen.

Der erste Fall betraf einen 46jährigen Kranken, der seit 5 Jahren an Magenbeschwerden litt. Grosse Curvatur bis 4 cm unter den Nabel reichend. Der Mageninhalt wurde schwach sauer gefunden (0,0219 pCt. Salzsäure). Im ausgepumpten Mageninhalt (nüchtern?) fanden sich viele unverdaute Speisereste. Magenausspülungen waren von vorübergehendem Effect. Die Magenbeschwerden stellten sich nach Unterlassen der Magenausspülungen sofort wieder ein. Operation Ende Juli 1891. Parallel dem linken Rippenrand ein 15 cm langer Schnitt durch die Bauchdecken. Dann wurde eine der Längsseite des Magens parallel gehende Falte aus der vorderen Magenwand gemacht. Bei der Operation wurde an der kleinen Curvatur gegen die Rückwand und gegen den Pylorus hin eine verdächtige harte Stelle von Wallnussgrösse gefunden, die doch nicht excidirt worden ist, da dem Kranken vor der Operation erklärt wurde, dass der Magen nicht geöffnet werde. Der Kranke fühlte sich drei Monate nach der Operation sehr gut. Da liess er sich Unregelmässigkeiten im Genuss von Bier zu Schulden kommen. Es stellte sich Erbrechen und heftige Schmerzen im Rücken ein. Weil schon bei der Operation an eine carcinomatöse Entartung der Magenwandung gegen den Pylorus zu gedacht wurde, machte man dem Patienten den Vorschlag für eine nochmalige Laparotomie mit eventueller Resection. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich die untere Magengrenze normal. Die hintere Magenwandung gegen den Pylorus zu war verdickt und es ging die Verhärtung bis auf das Pankreas über. Nach der Excision Tod am zweiten Tage in Collaps. Bei der Section fand sich etwa 2 cm links von der Operationswunde am Magen eine weitere indurirte Stelle der Magenwand, die sich als narbiges Bindegewebe mit einem runden glattwandigen Ulcus in der Mitte erwies. Der Magen hatte die normale Grösse; um die Seidenligaturen der früheren Operation herum hatten sich feste kleine Bindegewebsknötchen gebildet. Die beiden aneinanderliegenden serösen Flächen der gebildeten Falte zeigten sich nur lose verklebt. Die mikroskopische Untersuchung der bei der zweiten Operation excidirten indurirten Magenwandung ergab nur derbe Bindegewebsmassen. Die Dilatation war durch die Operation in anatomischem und physiologischem Sinne geheilt.

Im zweiten Falle, bei einer 60jährigen Frau, die seit 15 Jahren magenleidend war, war eigentlich, wie es sich nach der Eröffnung der Bauchhöhle herausstellte, keine Dilatation, sondern „eine Verlängerung des Magens in Folge von Erlähmung seiner Längsfasern" (?). Die Falte wurde in diesem Falle unter einem rechten Winkel zur Längsaxe gemacht. Die Kranke genas und die Syptome der gestörten Magenfunction schwanden vollkommen.

Der dritte Fall betrifft einen 43jährigen Fabrikarbeiter. Magenstörungen begannen mit 21 Jahren. Mit 30 Jahren mehrmals Blut im Stuhlgang. Magensaft

1) l. c.



enthält viel Säure (HCl?). Ausspülung entleert viel unverdaute Speisen. Mehrmals Magenblutungen. Untere Magengrenze 3 cm unterhalb des Nabels. Magenausspülungen von vorübergehendem Nutzen. Faltenbildung so wie in Fall No. 1 parallel der Längsaxe. Ausser der Vergrösserung und auffallenden Schlaffheit des Magens fand sich in der vorderen Wandung eine narbige Einziehung. Nach der Operation verschwanden die Symptome der Dilatation, aber es blieben diejenigen des chronischen Catarrhs des ganzen Verdauungscanales zurück.

Die Methode von Bircher ist auch einmal von Weir in dem oben angeführten Fall (S. 138) mit Erfolg ausgeführt worden. Es ist zweifelhaft, ob diese Methode eine weitere Verbreitung finden wird. Abgesehen vom zweiten Bircher'schen Fall, in dem eigentlich keine Indication zur Operation vorlag, ist der Erfolg in den anderen zwei kein ermuthigender. Die Methode von Bircher heilt die Erweiterung selbst, beseitigt aber keineswegs deren Ursache, die doch mit der Zeit wiederholt zu Erweiterung führen kann. Bircher konnte sich im ersten Falle, der 3 Monate nach der Operation zur Section kam, überzeugen, dass die Dilatation geheilt war, doch forderte vermuthlich die Ausbildung der primären Dilatation eine Frist von mehreren Jahren, so dass eine dreimonatliche Observation diese Frage zu lösen nicht im Stande ist.

Viel zutreffender war die Idee von Baudouin[1]), bei primärer Magenerweiterung die Gastroenterostomie zu empfehlen. Aus Analogie der Verkleinerung der Gallenblase nach einer Cholecystomie glaubte er annehmen zu dürfen, dass sich der Magen noch in einer Fistelbildung ebenfalls contrahiren würde. Die bereits angeführten genauen Magenuntersuchungen nach Gastroenterostomie beweisen thatsächlich, dass sich die Magendimensionen nach der Gastroenterostomie verkleinern. Ausserdem tritt eine Besserung in der secretorischen und motorischen Thätigkeit des Magens ein. Darin eigentlich besteht der Vorzug der Gastroenterostomie vor der Bircher'schen Methode bei der primären Magendilatation.

Bis jetzt sind 2 Fälle von Gastroenterostomie bei primärer Retentionserweiterung veröffentlicht worden.

Im Falle von Jeannel[2]) handelte es sich um einen 45jährigen Mann, der seit mehreren Jahren an Magenbeschwerden litt. Nach dem Essen Magenschmerzen und Erbrechen. Im Erbrochenen sind vor einigen Tagen genossene Speisen vorhanden. Obstipation. Sehr deutliches Plätschern in der Magengegend bis auf 5 Finger breit unterhalb des Nabels. Aus dem nüchternen Magen wurden circa 100 ccm Inhalt aus unverdauten Speisen gewonnen. Eine Stunde nach einem Probefrühstück A = 0,101 pCt., T = 0,07 pCt., O = 0,031. Deutliche Reaction auf freie HCl. Rémond vermuthete in diesem Falle eine primäre Magendilatation, schloss aber eine narbige Pylorusstenose nicht aus. Der Kranke starb am 6. Tage nach der Operation. Bei der Section war die Magencapacität 3 Mal grösser als normal. Stenose nicht

1) Progrès médical. 1892. p. 44.
2) Archives provinc. de chirurgie. 1893. No. 1.



vorhanden. Die Magenwandungen sind atrophisch. Der Magen enthält circa 1 Liter gallige Flüssigkeit. Derselbe Inhalt im zuführenden Theile des Jejunum. Atrophie der rechten Niere und cystenförmige Degeneration der linken.

Dieser Fall endete letal, doch ist darin die Operation nicht zu beschuldigen, sondern es wurde zu spät operirt.

Einen anderen Fall, in welchem wegen einfacher atonischer Magendilatation die Gastroenterostomie mit gutem Erfolge ausgeführt wurde, theilt v. Kleef[1]) mit.

IV. Bösartige Magengeschwülste.

Diagnose des Magenkrebses. Indicationen und Contraindicationen für die operative Behandlung. Pylorusresection. Gastroenterostomie. Die Billroth'sche Operation. Die Jejunostomie von Maydl. Curettement. Untersuchungen der Magenfunctionen nach Pylorusresection und nach Gastroenterostomie. Sarcom des Magens.

Das Magencarcinom wird fast ausschliesslich dann operativ behandelt, wenn es seinen Sitz am Pylorus hat. Ein Magenkrebs, der an irgend einer anderen Stelle localisirt ist, giebt selten Veranlassung zu chirurgischem Eingriffe, da die betreffenden Kranken, durch Schmerzen und Erweiterungserscheinungen nicht gequält, selbst den Therapeuten zu spät aufsuchen, wenn der Marasmus schon seinen Culminationspunkt erreicht, oder der Tumor gross geworden ist. Die Anwesenheit eines Tumors in der Magengegend ist von grösstem diagnostischen Werth, doch gelingt es nicht immer eine vorhandene Geschwulst zu palpiren. Liegt der Verdacht auf Carcinoma ventriculi vor, so soll man sich nicht mit einer einmaligen Untersuchung begnügen. Besonders wichtig ist, die physicalische Magenuntersuchung bei gefülltem Magen und nüchtern vorzunehmen, denn häufig ist ein Tumor erst nach Ausheberung des Mageninhalts zu fühlen. Scheint ein palpirbarer Tumor an der grossen Curvatur seinen Sitz zu haben, so ist es rathsam zuerst festzustellen, ob derselbe nicht dem Quercolon angehört. Durch Aufblähen des Magens resp. Colons mit Luft oder CO_2 wird dieses Dilemma leicht gelöst. Der Tumor wird bei der Magenaufblähung, falls er wirklich dem Magen angehört, nach unten sinken, dagegen wird er sich bei der Aufblähung des Colons unter den linken Rippenrand verschieben. Bei der Diagnose des Tumors müssen selbstverständlich das Alter des Patienten, die Krankheitsdauer, der bestehende Marasmus und die Ergebnisse der inneren Magenuntersuchung Berücksichtigung finden.

Die Diagnostik der Magenkrankheiten hat bis heut zu Tage keineswegs diese Stufe erreicht, um uns die Feststellung eines Magencarcinoms im Beginn der Krankheit zu ermöglichen, falls wir in der Magengegend keine Geschwulst zu palpiren im Stande sind. Das Fehlen von freier,

1) Ref. Berliner klin. Wochenschrift. 1893. No. 44.

selbst gebundener Salzsäure — ein sicheres diagnostisches Moment vor Jahren — hat seine Bedeutung eingebüsst, nachdem uns die klinische Erfahrung gelehrt hat, dass es nicht ausschliesslich bei Magenkrebs, viel mehr bei anderen Zuständen vorkommt. Am leichtesten und am häufigsten wird ein Pyloruscarcinom diagnosticirt. Der betreffende Kranke steht in vorgerücktem oder mittlerem Alter. Das Magenleiden datirt seit einigen Monaten oder Wochen. Patient klagt über Appetitlosigkeit, besonders über Widerwillen gegen Fleischgenuss, übelriechendes Aufstossen, Erbrechen von unverdauten Speisen, häufig von kaffeesatzähnlichem Aussehen, über Magendruck und -Schmerzen, Abmagerung und Schwäche. Aus dem nüchternen Magen gewinnt man viel Inhalt von Fäulnissgewebe mit deutlicher Reaction auf Milchsäure. Die Reaction auf freie HCl fällt negativ aus. Mikroskopisch: Fett und Fettsäuren, ganz unverdaute Muskelfasern, Hefezellen, Sarcine und zahlreiche Fäulnissbacterien nachweisbar. Dieses Resultat der inneren Magenuntersuchung weist darauf hin, dass Stagnation der Ingesta, durch einen bösartigen Magenprocess bedingt, vorliegt, spricht aber noch keinesfalls für die Localisation des Carcinoms am Pylorus. Ja, ein Carcinom der hinteren Magenwand oder in der Umgebung der Cardia wird keine Stagnirung der Speisen veranlassen, doch wird dieselbe in denjenigen Fällen, in welchen fast der ganze Magen, mit Ausnahme des Pylorus, carcinomatös degenerirt ist, trotz der Durchgänglichkeit des Pförtners an den normalen Magendimensionen, zu Stande kommen. Einen derartigen Fall beobachtete ich vor 2 Jahren. Ich konnte bei diesem Kranken aus dem nüchternen Magen stets circa 200 ccm übelriechenden Inhalts, aus unverdauten Speisen bestehend, herausbefördern, obwohl ich die Magengrenzen normal fand. Die Section gab mir darüber Erklärung, da es sich zeigte, dass mit der Ausnahme des Pylorus fast das ganze Organ carcinomatös war. — Erst wenn wir neben den oben erwähnten Ergebnissen der inneren Magenuntersuchung eine Magenerweiterung feststellen, so haben wir das Recht einen Pyloruskrebs anzunehmen, selbst wenn es uns in der Pylorusgegend einen Tumor durchzufühlen nicht gelingt.

Da es zur Heilung des Carcinoms keine specifischen Mittel giebt, so ist man auf die Idee gekommen, den Magenkrebs operativ zu behandeln. Wann ist das Recht gegeben, einem an Pyloruskrebs Leidenden eine operative Behandlung vorzuschlagen? Zur Operation eignen sich bloss diejenigen Fälle, in welchen das mittlere Alter des Patienten, Fehlen von Marasmus und Vorhandensein einer kleinen Geschwulst zur Annahme berechtigen, es sei möglich den Kranken durch Pylorectomie radical zu heilen. Ich gestehe offen, dass ich nie eine Gastroentorostomie bei Pyloruscarcinom anrathen würde, wäre ich von vornherein sicher, dass sich der betreffende Fall zur Resection nicht eignet. Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn der Chirurg nach Eröffnung der



Bauchhöhle zur Ueberzeugung kommt, dass die Pylorectomie wegen bedeutender Verwachsungen mit der Umgebung oder Metastasen in der Leber oder Netz nicht ausführbar ist. Dann führe er mit reinem Gewissen die Gastroenterostomie aus. Ob Metastasen vorhanden sind, ist vor der Laparotomie schwer zu wissen, dagegen kann man etwa vorhandene Adhäsionen gewissermassen vermuthen. Ein verengter, mit den Nachbarorganen nicht verwachsener Tumor verschiebt sich bei der Aufblähung des Magens nach rechts und unten, sind dagegen Verwachsungen vorhanden, so bleibt der Magen an seiner Stelle oder geht nach links und oben (Angerer)[1]. Bei der Ventilirung dieser Frage auf dem 18. Chirurgencongresse äusserte Lauenstein die Meinung, es wäre rathsam, die passiven Bewegungen eines Magentumors, d. h. die Excursionen der Geschwulst unter der Hand des untersuchenden Arztes, von den activen Bewegungen, die von der Füllung des Magens abhängig sind, abzugrenzen. Geschwülste, die bei gefülltem Magen weit nach rechts und nach Entleerung des Magens und des Darms links von der Mittellinie liegen, sind als frei von derben Narben zu betrachten. Doch gelingt es in der Mehrzahl der Fälle erst nach Ausführung der Laparotomie das Vorhandensein von Verwachsungen festzustellen.

Péan und Rydygier waren die ersten, die es wagten einen carcinomatösen Pylorus zu reseciren, doch führte erst Billroth die Pylorectomie bei Pyloruscarcinom zum ersten Mal mit Erfolg aus. Heut zu Tage beträgt die Zahl der wegen Pyleruskrebs vorgenommenen Resectionen einige Hundert. Die Schattenseite aller wegen Krebs ausgeführten Pylorectomien ist das Recidiv, welches nach der Excision früher oder später eintritt. Doch bringen uns die in den letzten Jahren veröffentlichten Fälle von Resection des Pyloruskrebs die Hoffnung nahe, dass die Pylorectomie bei Magencarcinom mit der Zeit thatsächlich eine radicale Operation, im modernen Sinne dieses Wortes, werde. In einem Falle von Hacker[2], bei einer 32jährigen Frau, fühlte sich die Kranke ein Jahr nach Resection des carcinomatösen Pylorus vortrefflich. Körpergewicht hat um $16^1/_2$ kg zugenommen. Local nichts nachweisbar. Appetit und Verdauung sehr gut. Es ist noch zu bemerken, dass in diesem Falle die Pylorusresection ausgeführt wurde, trotzdem einzelne Lymphdrüsen sich als erkrankt erwiesen. (Nach Hacker bilden einzelne kleine erkrankte Drüsen keine Contraindication für die Pylorectomie). In einem anderen Falle von Hacker bei einem 34jährigen Mann fühlte sich Patient 7 Monate nach der Operation wohl, Verdauung war ganz in Ordnung und Körpergewicht hat um mehr als 18 kg zugenommen.

1) Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 39.

2) Zur operativen Behandlung der Pylorusstenosen und der malignen Neoplasmen des Magens. 1891.



Es sind übrigens Fälle bekannt, in welchen nach Resection eines Pyloruscarcinoms der Kranke einige Jahre lang von Magenbeschwerden frei war. Prof. Ratimow stellte auf dem letzten Congress der russischen Aerzte[1]) eine Kranke vor, bei der er noch im Jahre 1885 den carcinomatös erkrankten Pylorus resecirte, und zeigte makro- und mikroskopische Präparate des resecirten Tumors. Im Fall von Kocher lebte die Kranke 5 Jahre 4 Monate, im Fall von Wölfler $5^1/_4$ Jahr nach der Operation.

Falls sich nach der Eröffnung der Bauchhöhle die Resection in Folge von Verwachsungen oder Metastasen unausführbar erweist, so kommt die von Wölfler zu diesem Zwecke vorgeschlagene Gastroenterostomie in Frage. Bei Pyloruscarcinom ist die Gastroenterostomie selbstverständlich nur als eine palliative Operation anzusehen. Sie beseitigt die lästigen Symptome der Magenerweiterung und soll auch den Verlauf der Krankheit verlängern. Es sind bereits die Gründe erwähnt worden, aus welchen Courvoisier und Hacker den Magen mit dem Jejunum hinter dem Quercolon verbinden (Gastroenterostomia posterior postcolica). Die Hacker'sche Operation ist bei Magenkrebs nicht immer ausführbar, nämlich dann, wenn die hintere Magenwand erkrankt ist. In diesen Fällen kommt eine Methode, die als Gastroenterostomia anterior retrocolica zu bezeichnen ist, in Betracht. Die erste Operation dieser Art ist von Billroth ausgeführt worden. Die Anastomose wird nach dieser Methode an der vorderen Wand, so wie bei dem Verfahren von Wölfler, angelegt, nur verläuft der Darm hinter dem Quercolon.

Von der Combination der Pylorectomie mit der Gastroenterostomie (der Billroth'schen Operation) so wie von der Gastroduodenostomie war bereits bei der narbigen Pylorusstenose die Rede. Es soll hier nur noch in einigen Worten der Jejunostomie von Maydl, die bei Pyloruskrebs, meines Erachtens, mit der Gastroenterostomie rivalisiren kann, Erwähnung gethan werden. Die Ausführung dieser Methode gestaltet sich folgendermaassen: 15—20 cm von der Plica duodenojejunalis entfernt, wird der Dünndarm quer durchgeschnitten. 10 cm unterhalb der Mündung des peripheren Endes wird der Darm an der convexen Seite der Länge nach circa 3 cm weit eingeschnitten, etwa dem halben Umfang des Dünndarms entsprechend, und hier wird das cerebrale Ende von der Seite her in das abführende Darmstück eingenäht. Dann wird das periphere Darmstückende aus der Bauchdeckenwunde, welche quer in der Herzgrube angelegt war, etwas herausgezogen und im Wundwinkel so eingenäht, dass es 2 cm über die Haut hervorragt. Die Ausführung der Jejunostomie soll viel leichter und nicht so gefährlich wie die der Gastroenterostomie sein.

1) Wracz (russisch). 1894. No. 9.



Auf dem X. internationalen Congress schlug Bernays bei Pyloruskrebs die Auskratzung der Geschwulst mit einem stumpfen Löffel vor. Diese Methode hat keinen Anklang gefunden.

Genaue Magenuntersuchungen nach Resection eines Magencarcinoms sind von Jaworski[1]), Rosenheim[2]), Kaensche[3]) und Zawadzki[4]) angestellt worden. In sämmtlichen Fällen, mit Ausnahme des von Jaworski (von Obalinski operirt) hat sich die motorische Thätigkeit des Magens nach der Pylorectomie bedeutend gebessert, dagegen ist in keinem Falle Besserung in der secretorischen Function eingetreten. Nach Kaensche sind die Ergebnisse der Magenuntersuchung in dem Falle von Jaworski darauf zurückzuführen, dass bei dem Kranken eine kurze Zeit nach der Operation Recidiv auftrat.

Ueber Magenuntersuchungen nach Gastroenterostomie in Folge von Pyloruskrebs berichten Jaworski[5]) (Fall von Rydygier operirt) und Kaensche (aus der Mikulicz'schen Klinik). In keinem dieser Fälle ist nach der Operation eine Aenderung im Magenmechanismus eingetreten. Dagegen kehrte die motorische Thätigkeit im Falle von Jaworski zu normalem Zustande zurück. Im Falle von Kaensche war die Besserung des Magenmechanismus weniger ausgesprochen, als nach der von demselben Autor mitgetheilten Pylorectomie.

In der Literatur sind 2 operative Fälle von Magensarcom veröffentlicht. In dem von Hinterstoisser[6]) aus Billroth's Klinik mitgetheilten Falle befand sich die Kranke 16 Monate nach der Operation wohl. Die Kranke starb 17 Monate nach der Operation. Im Falle von Hacker (l. c.) sind mehr als zwei Drittel des Magens resercirt worden. Die Kranke befand sich 6 Monate nach der Operation ganz wohl. Ihr Körper hat um 10 kg zugenommen. Leider sind in keinem dieser Fälle innere Magenuntersuchungen weder vor noch nach der Operation angestellt worden.

---

1) Nowiny lekarskie. 1889. No. 1.
2) Deutsche med. Wochenschrift. 1892. No. 49.
3) l. c.
4) Solman i Zawadzki, Kronika lekarska. 1893. No. 4.
5) Przegląd lekarski. 1889. No. 8—9.
6) Wiener med. Wochenschrift. 1888. No. 4—5.

VIII.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Die Folgen der Verschliessung von Kranzarterien.

Von

M. v. Frey.

Der Gedanke, dass die Verschliessung von Coronararterien einen ganz besonderen Symptomencomplex zur Folge haben könnte, lässt sich in der Literatur weit zurück verfolgen. Speciell brachte man mit ihr in Zusammenhang jene höchst quälenden und drohenden Erscheinungen, welche bei der sog. Angina pectoris das Interesse und das Mitgefühl des Arztes in gleicher Weise in Anspruch nehmen. Man war bestrebt, für diese Ansicht pathologisch-anatomische und experimentelle Beweise zu erbringen. Während aber die ersten, ihrer Natur nach, keine sichere Auskunft geben konnten in wie weit die physiologisch nicht verstandene Function des Herzens durch die gefundenen Veränderungen beeinflusst gewesen sein mochte, waren die Ergebnisse der Experimente vieldeutig. Erst Cohnheim glaubte aus seinen gemeinschaftlich mit v. Schulthess-Rechberg ausgeführten Untersuchungen[1]) mit Bestimmtheit den Satz folgern zu dürfen, dass (beim Hunde unausbleiblich, beim Kaninchen um so sicherer je kräftiger das Thier) die Verschliessung der grösseren Coronaräste in kurzer Zeit zum irreparablen Herzstillstand führt. Er sah hierin das experimentell erzeugte Analogon zu jenen plötzlichen Collapsen, wie sie sich bei Kranken mit Stenocardie nicht selten finden. Indem ferner Cohnheim die Folgen des Coronarverschlusses als ganz besondere, von anderen Herzverletzungen abweichende auffasste, suchte er durch die Annahme eines sich anhäufenden Herzgiftes den bald nach der Ligatur eintretenden Stillstand zu erklären.

Gelegentlich einer Discussion über die Aetiologie der Angina pectoris auf dem X. Congresse für innere Medicin zu Wiesbaden[2]) habe ich auf Grund der physiologischen Erfahrungen meinen Zweifeln an der Zulässigkeit der Cohnheim'schen Schlussfolgerungen Ausdruck gegeben und im Wesentlichen gesagt, dass ich den Herzstillstand und das Delirium nicht als eine nothwendige Folge der Verschliessung von Coronararterien ansehen könne. Diese Bemerkungen haben nunmehr Herrn Michaelis[3]) veranlasst, die Cohnheim'schen Versuche einer Nachprüfung zu unterziehen. Er findet, dass für das Kaninchen der Satz von Cohnheim eine Einschränkung erfahren muss, dass er dagegen für den Hund zu Recht besteht.

Ich folge gern der Aufforderung, meine Zweifel besser zu begründen, als dies gelegentlich einer in die Discussion geworfenen Bemerkung geschehen kann, und ich glaube dies thun zu dürfen, ohne erst neue Versuche anzustellen, weil die Frage, so wie sie gestellt ist, in der That als erledigt gelten kann.

1) Virchow's Archiv. Bd. 85. S. 503.
2) Verhandlungen des Congresses. Wiesbaden 1891. S. 277.
3) Zeitschrift für klin. Med. Bd. 24. S. 270.

Ich betrachte zunächst die Versuche an Hunden, weil an diesen eine grössere Zahl von Beobachtungen vorliegt. Es wird sich zeigen, dass das Hundeherz in allen wesentlichen Punkten sich ebenso verhält wie die Herzen anderer Säuger. Cohnheim giebt an, dass der Verschluss mindestens eines grösseren Kranzarterienzweiges nach durchschnittlich kaum 2 Minuten zum Herzstillstand führt. Spätere Untersucher haben die Operation nicht so gefährlich gefunden und es ist klar, dass beim Abwägen der Beobachtungen jene ein grösseres Gewicht erhalten müssen, bei welchen die Verschliessung ohne Schaden ertragen wurde.

Solche Erfahrungen liegen vor von Fenoglio und Drogoul[1]) und in jüngster Zeit von Porter. Namentlich Porter hat sich sehr eingehend mit den Folgen des Coronarverschlusses (wenn dieser kurze Ausdruck gestattet ist) beschäftigt und in zweierlei Richtung interessante Ergebnisse erhalten. Er hat die Hunde nach Ligatur eines oder zweier grosser Kranzarterienäste längere Zeit (Stunden oder Tage) am Leben erhalten, um die im Herzmuskel auftretenden Infarcte zu beobachten. Auf diese Weise wurde gleichzeitig der Beweis erbracht, dass die Absperrung des Blutes in dem betreffenden Stücke eine vollständige war und trotzdem die Herzthätigkeit keine Unterbrechung erlitt.[2])

In einer weiteren Arbeit[3]) stellt derselbe Verfasser eine Art Statistik der Gefährlichkeit verschiedener Unterbindungen auf. Nach Unterbindung nur einer Arterie (Cor. dextra, Descendens, Circumflexa, Septi) in 26 Fällen folgte Herzstillstand in 10 Fällen; auf 14 Unterbindungen je zweier dieser Arterien folgte Herzstillstand in 9 Fällen. Endlich wurden je 3 Arterien in 5 Thieren unterbunden und jedes Mal Herzstillstand beobachtet. Auch bei Unterbindung nur einer Arterie zeigen sich die Folgen verschieden, je nach der gewählten Arterie. Am gefährlichsten ist die Unterbindung der Circumflexa (von 5 Thieren überlebte eines), am ungefährlichsten die der A. septi und der rechten Coronaria. Unterbindung der Descendens lässt schädliche Folgen ebenso oft vermissen wie beobachten. Die Wiederherstellung der Schlagfolge nach Eintritt des Flimmerns wurde nicht versucht. Mac William[4]) giebt jedoch an, dass das flimmernde Hundeherz ebenso wie das anderer Säuger, wenn auch nicht so leicht wie diese, wieder zu regelmässiger Thätigkeit zurückkehren kann.

Aus diesen Versuchen folgt, dass der Herzstillstand nicht eine nothwendige Folge der Verschliessung grosser Coronaräste darstellt. Entweder muss zur Anämie des abgesperrten Herztheiles noch etwas hinzukommen, wodurch der Stillstand herbeigeführt wird, oder es ist neben der Grösse auch der Ort der Schädigung von besonderer Bedeutung. Für beide Auffassungen lassen sich Gründe beibringen, ohne dass gegenwärtig eine Entscheidung oder eine vollständige Erklärung möglich wäre.

Zunächst ist zu erinnern, dass Herzstillstand in der geschilderten Weise nicht etwa nur auf Unterbindung von Kranzarterien eintreten kann. Hierher gehören electrische Reizungen, wie seit den Versuchen von Ludwig und Hoffa[5]) und Einbrodt[6]) bekannt ist; mechanische Insulte und Verwundungen, über welche Kronecker und Schmey[7]) sowie Mac William[8]) berichtet haben. Namentlich hat Letzterer eine Anzahl die Erregbarkeit theils steigernder theils herabsetzender Momente namhaft gemacht, welche das Herz zum Stillstand und Delirium geneigt machen.

1) Archives ital. de biologie. T. IX. p. 49.
2) Pflüger's Archiv. Bd. 55. S. 366.
3) Journ. of Physiology. Vol. XV. p. 121.
4) Journ. of Physiology. Vol. VIII. p. 296.
5) Zeitschrift für rat. Medicin. Bd. 9. 1849. S. 107.
6) Wiener Sitzungsberichte. Bd. 38. S. 345.
7) Berliner Sitzungsberichte. 1884. VIII. S. 87.
8) a. a. O.

Auf der anderen Seite muss hervorgehoben werden, dass innerhalb der Masse des Herzens, speciell seiner Kammern, nicht alle Theile die gleiche physiologische Wichtigkeit für die Erhaltung des Rhythmus besitzen. Es genügt hier die nervösen Einrichtungen des Herzens, ferner die musculösen Verbindungsbrücken zu erwähnen, auf welche in letzter Zeit His jun.[1]), Krehl und Romberg[2]), Stanley Kent[3]) hingewiesen haben, und längs welcher die Erregung vom Vorhof zur Kammer überzuwandern scheint. Je grössere Stücke des Herzmuskels verändert werden, desto grösser wird die Wahrscheinlichkeit die für den Rhythmus wichtigen Einrichtungen zu treffen. Unterbindet man daher die Art. coronaria magna und macht dadurch den ganzen linken Ventrikel blutleer, so ist nicht verwunderlich, dass schliesslich die Herzthätigkeit erlahmt. Von dieser einen, selbstverständlichen Ausnahme abgesehen, lässt sich nicht voraussagen, was auf Verlegung grosser Coronaräste, mit Einschluss der Coronaria dextra geschieht. Es kann Herzstillstand eintreten, er kann aber auch fehlen und es lässt sich gegenwärtig nicht angeben, warum das eine oder andere erfolgt.

Mit der Bedingtheit des Erfolges, mit der Möglichkeit denselben durch andere Mittel herbeizuführen, mit der Nothwendigkeit, neben dem Umfange auch den Ort der Kreislaufstörung und die begleitenden Umstände in Betracht zu ziehen, fällt jeder Grund hinweg, den Coronarverschluss von anderen Herzverletzungen principiell zu trennen. Ebensowenig ist ein Bedürfniss vorhanden, für den eventuell eintretenden Herzstillstand die Bildung eines besonderen Herzgiftes anzunehmen. In dieser Richtung muss den sorgfältigen Versuchen Tigerstedt's[4]) grosse Bedeutung zuerkannt werden. Er hat durch Abklemmen der Vorhöfe das Herz des Kaninchens durch 6 Minuten blutleer gemacht und gesehen, dass es hinterher seine Thätigkeit wieder aufnahm. Berücksichtigt man, dass nach Freigabe der Vorhöfe der Blutdruck nur sehr allmälig sich hob (Parese der Gefässe) und das Herz zunächst völlig dunkles Blut erhält (die künstliche Athmung war während der Dauer der Abklemmung, zuweilen selbst noch längere Zeit darüber hinaus unterbrochen), so muss die wirkliche Dauer der ungenügenden Ernährung des Herzens noch wesentlich länger angesetzt werden.

In neuester Zeit hat derselbe Verfasser ähnliche Versuche an Hunden angestellt[5]). Unter Berücksichtigung der grösseren Empfindlichkeit des Hundeherzens hat er sich begnügt, die Unterbrechung des Kreislaufs nur wenig über 2 Minuten dauern zu lassen, zu welcher Zeit in den Versuchen Cohnheim's stets der Herzstillstand eingetreten war. Zur rascheren Entleerung der Kranzarterien wurde mit der Abklemmung der Vorhöfe die Oeffnung einer Carotis verbunden. Trotzdem wurde der Eingriff gut vertragen, das Herz nahm nach Lösung der Klemme seine normale Thätigkeit wieder auf.

Soweit es angängig ist, das Ergebniss dieser Versuche auf den Menschen zu übertragen, wird man aus ihnen folgern dürfen, dass Störungen der Herzthätigkeit, auch solche die in Gestalt von Anfällen auftreten, durch mehr als eine Ursache bedingt sein können. Der Nachweis von Veränderungen an den Kranzarterien genügt also nicht, um die während des Lebens beobachteten Symptome mit Sicherheit auf dieselben zu beziehen.

---

1) Curschmann, Arbeiten der Leipziger Klinik. 1893. S. 14.

2) Ebenda. S. 50.

3) Journ. of Physiology. Vol. XIV. p. 233.

4) Skandin. Arch. für Physiologie. Bd. II. 1890. S. 394. — Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. Leipzig 1893. S. 190 ff.

5) Skandin. Arch. f. Physiologie. Bd. V. 1893. S. 71.



2.

Ein Fall von schwerer Polyneuritis aller 4 Extremitäten mit bulbären Symptomen (aufsteigende Paralyse).

Allmälige Besserung. Günstige Wirkung subcutaner Strychnin-Injectionen. Heilung nach 4 Monate langem Verlauf.

Von

Sanitätsrath Dr. F. **Rohde** in Kolberg.

Frau von B., 29 Jahre alt, von gesunden Eltern stammend, gut und kräftig gebaut, von etwas mehr als mittlerer Grösse, überstand 1882 leichten Gelenkrheumatismus, der im Jahre 1885 wieder auftrat und mit „Nierenschmerzen bei eiweisshaltigem Urin" einhergegangen sein soll; 1883/84 hat sie an einer exsudativen Pleuritis gelitten, um derentwillen ein längerer Aufenthalt im Süden genommen wurde. Im Jahre 1887 erkrankte Frau von B. unmittelbar nach einer in Berlin erfolgten gynäkologischen Exploration an einer anscheinend durch Uterusperforation mittels Sonde bewirkten Peritonitis von vierwöchiger Dauer. Die Untersuchung war, weil die im Jahre 1885 eingegangene Ehe mit einem durchaus gesunden Manne kinderlos blieb, nur aus diesem Grunde veranlasst worden. Die Dame war stets regelmässig, allerdings anteponirend um wenige Tage, und ohne Schmerzen menstruirt gewesen, frühzeitig körperlich wie geistig entwickelt und, bis auf die erwähnten Krankheitsvorgänge, an welche sich erst 1889 nochmals eine Pleuritis mit leichtem Verlauf angeschlossen hatte, allzeit ein Bild blühender Gesundheit und Lebensfrische. Die Ehe blieb auch weiterhin kinderlos; Fehlgeburten sind nie dagewesen, Hautausschläge, Drüsenschwellungen u. Aehnl. ebenfalls nicht. Hysterische Anwandlungen wurden nie beobachtet.

Am 10. Jan. 1892 hatte Pat. eine Reise nach Westpreussen unternommen, welche durch z. Th. überwarme, z. Th. ungeheizte Coupés, dann kalte Warteräume u. a. m. reichlich Gelegenheit zu Erkältungen bot. Spät Abends am 10. Januar an das Ziel der Reise gelangt, brachte sie in eisigkaltem Bett die Nacht zu; hatte anderen Morgens intensives Kältegefühl der Haut, welches sich durch jede Berührung, z. B. durch Streicheln nur vermehrte. Dabei war innerlich Kältegefühl nicht vorhanden. Die Menses fielen in jene Zeit nicht, Stuhlgang war regelmässig vorhanden gewesen.

Am 13. Januar erfolgte die Rückreise nach Hause.

Am 16. Januar 1892 stellte sich eine von den Lenden bis zu den Hacken herabgehende dumpfe leicht schmerzhafte Empfindung nebst einer eigenthümlichen Schwäche beim Stuhlgang ein, welche in den nächsten Tagen allmälig an Stärke zunehmend sich dahin äusserte, dass wohl der Drang zum Stuhl, aber nicht die Entleerung selbst empfunden wurde, während gleichzeitig ein Gefühl von Schwere und Kälte in den Nates stärker hervortrat.



Am 18. Januar hatte aber einmal dieses Verhalten nicht in loco, sondern, ehe dieser aufgesucht war, in situ sich sehr übel bemerkbar gemacht, und das erst wurde der Grund, um ärztlichen Rath in Anspruch zu nehmen, da die Sache bisher, ohne bemerkliche Fiebererregung verlaufend, nicht weiter bedenklich erschien.

In den nächsten Tagen verschlimmerte sich der Zustand und erregte den Verdacht eines acuten Rückenmarksleidens. Die Empfindung auf Druck und Temperatur in den Zehen war herabgesetzt. Die Patientin kam dem Arzt mit unbeholfenem leicht watschelndem Gang, über den sie selbst ihre Scherze machte, entgegen, sie sagte, ihr sei so schwer im Kreuz. In den nächsten Tagen stellte sich ein ganz ähnlicher Zustand wie bei der Defäcation auch beim Urinlassen ein: der Drang wurde wohl wahrgenommen, die Entleerung erfolgte dann sofort willkürlich, wurde aber ebenso wenig wie der Zeitpunkt der Beendigung durch das Gefühl empfunden. Dann kam Ameisengefühl nach und nach zuerst in den Zehen, darauf in den Fingern und dumpfe Schmerzen in der Wirbelsäule, besonders im Lumbaltheil, leichtes Gürtelgefühl über den Leib hinweg, auch jetzt schon zeitweilig etwas Kopfweh. Nirgends Muskelspannung, niemals Temperatursteigerung beobachtet, Puls regelmässig gleichmässig, Sensorium klar.

Am 24. Januar hatte das Gefühl der Unsicherheit beim Gehen, welches sich zuerst am 19. Januar durch watschelnden Gang bemerklich gemacht, so weit zugenommen, dass entschiedene Neigung vorwärts zu fallen sich zeigte. Die abnorme Sensation in den Lenden etc. war unverändert, es war ein Gefühl von Steifheit in den Füssen und Fussgelenken, besonders bei längerem Sitzen dazu gekommen, ferner Klagen über Schmerzen zwischen den Schulterblättern, welche allerdings zeitweilig vorübergingen. Das Gefühl des Frostes über den ganzen Körper hatte sich verringert. Appetit, Stimmung und Laune blieben trotz dieser Beschwerden auffällig gut.

Wie die Dinge lagen, schien die Diagnose auch jetzt noch nicht sicher zu stehen. Längs der ganzen Wirbelsäule wurde ein Capsicinepflaster gelegt, absolute Ruhe im Bett angeordnet und, um allen Möglichkeiten gerecht zu werden, subcutane Injection von Sublimat nebst Morphium gemacht, nachdem ein Versuch mit Antipyrin sich als effectlos erwiesen hatte.

Am 25. Januar machte sich ein Gürteldruck in den Hypochondrien und ein Gefühl von Spannung in den Waden geltend; dabei Ameisenlaufen in Händen und Füssen und stetes leichtes Kopfweh. Am 27. Januar erhielt ich von der Kranken selbst noch eine mit festen Zügen geschriebene Karte: „Es geht mir entschieden besser, weniger Kopfweh; die Piedestale sind auch besser — zwar wenig, aber etwas Gefühl kommt doch wieder hinein. Am wenigsten Aenderung merke ich im ersten Gebiet der Erkrankung“ — d. h. bezüglich der Fäces und des Harns —. „Quälen thun mich zumeist Rückenschmerzen im Liegen Nachts. Die Hände haben beide Ameisengefühl und sind 3. und 4. Finger rechts ziemlich taub“.

Dann kam am 27. Januar früh Uebligkeit und Erbrechen. Am 28. Januar schien eine leichte Besserung ganz besonders merklich in Betreff der Harncontinenz eingetreten; die Kranke fühlte sich weniger „unruhig“. Die Stimmung war im ganzen noch erträglich. Alle übrigen Erscheinungen unverändert. Allein wenn auch von diesem Tage an die Urinbeschwerden sich besserten, und bezüglich der Defäcation eine Verschlimmerung nicht weiter auftrat, so stellte sich in den nächsten Tagen rapide progressiv ein Unvermögen ein, seitliche Willkürbewegungen im Bett auszuführen, dann unter zunehmendem Kopfweh und stärkerem Schmerz in der Lumbalgegend, welcher durch Druck auf die unteren Lendenwirbel und besonders auch seitlich derselben arg vermehrt wurde, Stunden lang anhaltendes Uebligsein, Brechneigung, Kau- und Schlingbeschwerden, zeitweise heisere Stimme, grosses Unruhegefühl mit fast völliger Schlaflosigkeit.



Bei dem allen keine Temparaturerhöhung, Herzschlag und Athmung, je nach der Steigerung der Beschwerden, zeitweise beschleunigt.

Alle Symptome steigerten sich noch in den nächsten Tagen; rapide Zunahme der bedrohlichen Erscheinungen vielleicht unter dem Einfluss der Menstruation am 31. Januar Abends. Die Kranke hatte seit 3 Tagen nicht mehr das Bett verlassen; der Versuch, sie aufstehen zu lassen, missglückte völlig, da sie sofort zusammenknickte. Der Aufforderung, ein Bein in der Rückenlage aufzuheben, kam die Dame mit sichtlich grosser Willensenergie und nur in einer Art Schleuderbewegung nach. Die übrigen Erscheinungen waren bis auf weitere wesentliche Besserung in der Willkürhemmung des Harnens unverändert.

Die Menses vom 31. Januar bis zum 2. Februar in den üblichen 3 Tagen verliefen normal. Nach deren Beendigung waren alle Erscheinungen etwas weniger bedrohlich und quälend. Am 1. Tage des Bestehens der Menses war die Kranke von grossen Schmerzen im Rücken „besonders an einer Stelle im Rückgrat unterhalb der Schulterblätter wie von weissglühendem Eisen“ heimgesucht, sonst hatte Kopfweh, Brechneigung, Gürtelgefühl nachgelassen und insbesondere hatten die Harnbeschwerden sich kaum bemerklich gemacht. Dagegen war unter starker Zunahme der Paraesthesie die Parese der Beine bis zur fast völligen Paralyse gesteigert, so dass nur noch sehr geringe Bewegung in den Zehen- und Fussgelenken unter grosser Willensanstrengung erfolgte, während Beugung im Knie oder Lageänderung der Oberschenkel nicht mehr möglich war. Taubsein und Kriebeln in den Händen und Fingern unverändert. Die Nächte waren bei grossem Ruhebedürfniss im ganzen schlaflos verlaufen; die Empfindlichkeit gegen Geräusche und Lichteindrücke hatte zugenommen; Kaubewegungen waren schmerzhaft. Die Heiserkeit trat zeitweilig stärker auf, war im ganzen geringer, ebenso ein Druckgefühl im Kehlkopf. Am 3. Februar waren Urin wie Fäces nur willkürlich entleert und das Gefühl hierbei auch im Anus ein deutlicheres. Puls 78, Resp. 18, beides regelmässig in Rhythmus und Qualität. Am Abend dieses Tages wurden nach Entfernung der vorher gelegten Capsicinepflaster in die Lumbalgegend 24 trockene Schröpfköpfe gesetzt; dabei leichte Abführmittel und Morphium 0,02 pro die gegeben.

Der 4. Februar verlief im ganzen unter grösserer Ruhe; auch cessirte das Erbrechen und die Gürtelspannung liess nach. Am 5. Februar fühlte die Kranke sich erträglich; die Harnentleerung erfolgte völlig willkürlich und normal; es hatte das Verschwinden dieses einen Symptomes eine nicht zu unterschätzende psychische Wirkung; die Hoffnung auf Genesung wurde erhalten und in dieser Hoffnung ertrug die Kranke ihre entsetzliche Situation mit bewundernswerther Fassung. Weiterhin war am 5. Februar kein Kopfschmerz, die Brechneigung sehr gering, die Stimme klar, keine Kaubeschwerden; Kopf- und Armbewegungen frei, der Rückenschmerz geringer. Alles übrige wie am 3. Februar. Besonders lästig wurde wieder der Gürteldruck empfunden, der Leib war von Gasen ziemlich stark aufgetrieben. Die an diesem Tage vorgenommene Untersuchung ergab an Uterus etc. nichts Abnormes; die Explor. p. anum liess erkennen, dass der Sphincter ext. paretisch, der Sphincter int. gut schliessend sei. Empfindung in den Füssen anscheinend etwas besser, Tast- und Temperaturempfindung am Rumpf und besonders auch am Rücken gut. Zunahme des Ameisenlaufens an den Händen. Druck auf die Col. vert. nirgend schmerzhaft. P. und R. gleichmässig.

Um Ruhe zu schaffen, besonders auch Schlaf, wurde von jetzt an Abends 2,5 g Bromsalz gegeben, ausserdem Morphium 0,02 pro die beibehalten. „Die allgemeine Unruhe“ liess darauf nach.

Um nicht zu weitschweifig zu werden, will ich die vom Februar ab gemachten Notizen wörtlich wiedergeben und die durch tägliche Berichte gegebenen Daten, so



weit sie von Belang sind, im Excerpt mittheilen. Ich bemerke, dass die Kranke sehr sorgsamer Pflege theilhaftig war, und diese Berichte überaus zuverlässig sind; ich selbst konnte auch während der dringlichsten Zeiten die Kranke nur jeden 2. oder 3. Tag besuchen; die Entfernung über Land beträgt 3 Meilen. Die Verantwortlichkeit des praktischen Arztes ist mir selten so schwer geworden einer Kranken gegenüber, die ich gern 2 mal am Tage besucht hätte; ich musste mir sagen, dass jedes weitere Hinaufkriechen des krankhaften, vielfach räthselhaften Vorganges im Marke des Lebens gleichbedeutend sei mit dem sicheren Ende, dass jeder Zweifel auch nur im Ausdruck des Gesichts am Krankenlager die Psyche stark zu alteriren vermöge, dass ich die Hoffnung auf Genesung nicht nur bei der Kranken, sondern auch bei den Angehörigen immer von neuem aufzufrischen habe, wenn ich nicht den letzten Rest an Willensimpuls zerstört sehen wollte.

Die Hoffnung, die Krankheit habe ihr Fastigium überschritten, erwies sich als trügerisch.

Besuch am 8. Februar. Die beiden Nächte mit 2,5 g Bromsalz und Morphium wesentlich ruhiger als früher; keinerlei Erbrechen. Mehrstündiger Schlaf, kein Kopfweh, Stimmung gut. P. 78, R. 18. Stimme etwas rauh, Hustenreiz. Tastempfindung an den unteren Extremitäten stark herabgesetzt, weniger stark an den Händen. Paraplegie anhaltend. Sphincter ani int. gut schliessend, trotzdem noch leichter Secessus. Druckgefühl auf dem Sternum. Berichtet wird, dass ab und zu „Wadenkrampf“ aufgetreten sei. Urin klar, neutral, enthielt viel phosphorsaures und Chlorsalz; kein Eiweiss, kein Zucker, kein Indican.

Besuch am 10. Februar. Nach längerer Untersuchung an den Händen kurze Zeit ein eigenartiges spastisches Zittern, ähnlich wie bei Paralysis agitans. Paraesthesia analis fast gänzlich gehoben. Sensibilität der Unterextremitäten weiter herabgesetzt. Heiserkeit gering. Ab und zu leichtes Verschlucken; Gürteldruck stark, Gefühl von Schwere über dem Sternum. Vorübergehende Palpitatio cordis. Nur der Rumpf und der Kopf kann seitlich bewegt werden, sonst Paraplegia.

13. Februar. Besuch. Nächte und Tage am 10., 11. und 12. relativ gut. Letzte Nacht, 12/13. Februar, weniger, nachdem am 12. Abends wieder einmal Kopfweh und Erbrechen aufgetreten. Reichliche Stuhlentleerung bei guter Continenz; desgleichen reichlicher Urin bei stärkerem Drang. — Schwäche des Detrusor nach Morphium? — Nachts Palpitatio. Sensorium andauernd frei, Sinnesorgane leicht hyperästhetisch. Electromusculäre Reizbarkeit ebenso wie die Sensibilität in den Unterextremitäten vom untern Drittel der Oberschenkel ab fast völlig erloschen, in den Glutaealregionen herabgesetzt. Electromusculäre Reizbarkeit in den Armen und Fingern erhalten, Sensibilität bei gleichzeitiger Formicatio herabgesetzt. Seitliche Bewegung des Kopfes und obern Rumpftheiles im Ganzen frei.

14. Februar. Referat: Hustenreiz mit spärlichem schleimigem Auswurf. Grosses Müdigkeitsgefühl. Guter Schlaf. Stimmung besser.

15. Februar. Referat: Morgens Schmerz im Hinterkopf. Trotzdem Nachmittags wieder „königliches“ Befinden. Gegen Abend grosse Lichtscheu, Kopfweh, zuerst in der Kopfhaut. Nachts wenig Schlaf.

16. Februar. Herr Prof. Leyden, der zur Consultation berufen wurde, stellt die Diagnose auf multiple Neuritis (aufsteigende Paralyse), schwere progressive Form mit Ergriffensein des Vagus und Bedrohung der Medulla oblongata. Prognosis gravis. Therapie: Sorge für absolute Ruhe, Morphium, Sulphonal, Bromwasser je nach Bedürfniss, aber sparsam. 2 mal wöchentlich Faradisation mit schwachen Strömen. Jeden 2. Tag subcutane Injection von Strychnin 0,001. Vor allem psychische Behandlung.



18. Februar. Besuch. Keine wesentliche Aenderung.

Referat am 18. und 19. Februar. Abends nach halbstündiger Unruhe und Schmerz im Occiput Würgen und Erbrechen. Dann Erleichterung und Schlaf. Am 20. Februar gutes Befinden.

21. Februar. Besuch. Im Ganzen gutes Befinden. Geschmacksempfindung normal. Empfindlichkeit gegen Licht und Geräusch. Keine Hyperästhesia olfactoria. Ab und zu in den Beinmuskeln kurzer Muskelkrampf. Ziemlich starke Darmblähung trotz guter und reichlicher Defäcation. Diaphragma merklich nach oben gedrängt. Nachmittags starke Congestion zum Kopf nach 1 Glase Wein.

Ord. leichte Massage des Leibes, methodisches tiefes Athmen, milde Pil. lax. Morphium. Bromwasser.

23. Februar. Die am 21. aufgetretene kurze Congestion zum Kopf, Röthe, Hitzegefühl mit folgendem Ruhebedürfniss hatte zur Nacht zugenommen, sich mit Kopfweh, Unruhe, Schlaflosigkeit, allgemeiner Verzagtheit vergesellschaftet, dann am 22. noch mehr zugenommen, fast bis zur Unerträglichkeit. Die Kranke erklärte, durch Brom verschlimmere sich der Zustand, verweigerte es. Grosse Hyperästhesie gegen Licht und Geräusch. Mehrfach Erbrechen mit nur geringer Erleichterung. Massage und aromatischer Thee liessen viel Darmgase entweichen. Continenz der Blase und des Rectum gut.

Am 23. Februar früh Eintritt der Menses und gegen Abend letztes Erbrechen, seitdem auch Nachlass aller anderen Erscheinungen.

24. Februar. Besuch, Mittags. Erträglicher Zustand, Aufhusten von Laryngealschleim kräftig. Der Puls, von der Pflegerin gezählt, war am 22. im Durchschnitt 92 erregt, am 23. hart 60 in der Minute gewesen, betrug heute nur 56, von mittlerer Spannung, gleichmässig im Rhythmus und Qualität. Resp. 18, ruhig. Leib weich; Menses stark; Stimmung apathisch. Sonst St. idem.

Ord. 2 mal Codein 0,025.

25. Februar. Grosses Lob für Codein. Kopfweh schon gestern Abend geringer. Nacht gut. Vormittags viel Appetit, gutes Befinden.

26. Februar. Besuch. Euphorie. Kein Kopfweh. Seit 23. Februar Abends kein Erbrechen. Quälender Nasopharyngealcatarrh mit zähem Schleim (Bromwirkung? Obwohl es seit dem 22. nicht mehr genommen war), dabei vereinzelter an Acne erinnernder Ausschlag an der oberen Brustpartie. Gürtelgefühl geringer, Schlaf gut. Stuhl retardirt. Sonst St. id.

Ref. 27. und 28. Februar. Viel Schlaf, gutes Befinden.

29. Februar. Besuch. Gestern Abend psychische Erregung wegen Erkrankung des Gatten. Doch verlief die Nacht gut.

Rechte Lumbalgegend auf Druck schmerzhaft, linke weniger. Gefühl in den Beinen anscheinend besser. Nasopharyngealcatarrh merklich geringer; kein Erbrechen, kein Kopfweh, Stimme klar. Stuhl geregelt, Appetit gering, Meteorismus merklich. Urin trübe durch viel Epitheliumtrümmer und reichlichen Gehalt an Alkalien: Säurezusatz lässt ihn völlig schäumen. Dabei viel Chloride, wenig Phosphate, kein Indican, kein Eiweiss, kein Zucker. Electromusculäre Reizbarkeit unverändert. Puls 84 und ebenso wie Athmung regulär.

1. und 2. März. Ref. Wieder viel starkes Kopfweh, Erbrechen, Apathie, dabei grosse psychische und sensorielle Reizbarkeit. Leib stark aufgetrieben. Schlaf gering und unruhig. Stuhlgang schafft wesentliche Erleichterung.

3. März. Besuch. Letztes Erbrechen früh Morgens 4 Uhr. Darauf mehrstündiger Schlaf. Appetit gering. Puls 60, gespannt, hart, eng. Grosse Reizbarkeit gegen Licht. Kopfweh wechselt, bald rechts, bald links, bald Stirn, bald Hinter-



kopf. Nackenbewegungen frei, Sprache und Schlucken frei. Gürtelgefühl gering. Sensibilität in den Beinen besser, auch können Zehen, wenn auch schwach, willkürlich bewegt werden. Gute Continenz der Blase und des Rectum. Lumbalgegend empfindlich, rechts stärker, — Schmerzgefühl zwischen und unter den Schulterblättern. Leichtes (Brom?) Exanthem an der Brust und Nasopharyngealcatarrh.

5. März. Besuch. In den Nacht vom 3./4. März noch mehrfach Erbrechen, zuletzt am 4. März früh Morgens. Alsdann viel Schlaf. Appetit gering, Stimmung schlecht, mancherlei Klagen über allerhand Nebensächliches, z. B. Rhabarber verursacht Magendrücken etc. Zunge indessen wie immer rein, Leib weich. Hyperästhesie im N. opt. und acust. scheint etwas übertrieben. Alle übrigen Hirnnerven frei, besonders auch Pl. pharyng. Sensibilität in den Hautnerven der Unterextremitäten, besonders auch in den Fusssohlen scheint wesentlich besser. Schmerz zu beiden Seiten der Col. vertebr., vom 6. Brust- bis zum 3. Lendenwirbel auf Druck stärker. Nach der Faradisation ist die Kranke entschieden angegriffen und klagt über leichtes Kopfweh. Puls 72, regelmässig.

8. März. Besuch. Nachts 5./6. März wiederum Erbrechen; seitdem nicht mehr. Stuhlentleerung geregelt, reichlich. Appetit, Stimmung und Befinden gut. Seit gestern Klage über Doppeltsehen im Liegen. Die Augenmuskeln functioniren gut, beim Aufwärtsrollen der Augen Schmerzempfindung. (Leichte Insuff. der Mm. recti int. bezw. trochlearis wie oft in der Reconvalescenz? Abmagerung des Körpers ist mittlerweile doch recht merklich.) Electromusculäre Reizbarkeit in den Unterextremitäten fast erloschen, in den oberen gering. Gürtelgefühl mässig stark. Schluss der Arcus palatini vorzüglich.

9. März. Ref. Nachts 3 Uhr wieder Erbrechen, vorher wie immer Kopfweh. Doppeltsehen anhaltend.

10. März. Ref. Nacht schlaflos; Vormittags hoher Leib, Kopfweh, wieder Erbrechen, Mittags (nervöser) Schüttelfrost ohne Temperaturerhöhung. Nachmittags wiederholt Erbrechen, Schlaf nach Kaffee! Darauf wieder Erbrechen Nachts $1^1/_2$ Uhr, dann Schlaf.

11. März. Besuch. Stuhl retardirt, starker Meteorismus, auf Terpenthinclysma grosse Erleichterung. Sodann heute Vormittag relatives Wohlbefinden. Stimme rein, Doppeltsehen anhaltend: Bilder stehen schräg über einander; beim Aufwärtsrollen der Bulbi ist rechts eine Drehung nach ein- und aufwärts bemerklich (Paresis des N. trochl.). Zunge ohne Belag. Die Hände sind entschieden beweglicher und auch in den Unterextremitäten können Partialbewegungen d. h. Ausstrecken und Anziehen der ganzen Extremität, ferner leichte Dorsalflexion der Füsse, wenn auch in minimaler Excursion ausgeführt werden. Sensibilität wesentlich besser. Näheres Eingehen etc. wird absichtlich unterlassen. Stauungsödem der Beine.

Ord. bei Zunahme des Meteorismus Terpenthinclysma, sonst wie bisher.

12. März. Ref. Wiederholtes Erbrechen ohne vorhergehendes Unbehagen, Stuhl retardirt.

13. März. Ref. Meteorismus hochgradig. Clysmen ohne Erfolg. Ord. Massage des Leibes und Laxans.

14. März. Besuch. Leidliche Nacht, früh reichlich Stuhl, darauf Erleichterung und Schlaf. Mit den Fingern können Pillen festgehalten werden, was bisher nicht der Fall war. Erbrechen seltener, Leib nur wenig aufgetrieben. Appetit gering. P. 92. Sonst Stat. idem. Ord. Magn. usta in Schüttelmixtur.

15. März. Ref. Das Erbrechen der meist nur mit Speiseresten gemischten, oft gallig gefärbten Schleimmassen hält unter starkem Widerwillen gegen jede Speise an, dabei steigend heftiges Kopfweh, Gefühl von Steifheit im Genick. Abends



Eintritt der Menses. Mit ihnen Nachlass der Beschwerden. Dauer derselben nur 24 Stunden bis zum 16. März Abends.

Am 16. März früh erfolgte Stuhl, darauf sistirte auch das Erbrechen.

18. März. Besuch. Seit 48 Stunden kein Erbrechen erfolgt. Gefühl von Ruhe, und seit heute früh auch schöner 6 stündiger Schlaf. Puls 90 regulär. Gutes Befinden, Leib weich, Reizbarkeit der Sinnesorgane gering. Kopf frei beweglich; kein Gürtelgefühl. Empfindung in Händen und Füssen besser, auch die geringe Willkürbewegung vollzieht sich leichter. Stuhl ist reichlich erfolgt.

Ref. am Nachmittag und Abend von Neuem Erbrechen, Unruhe, Gereiztheit, Ungeduld, Aufregung, Nachts zum 19. März wenig Schlaf. Am 19. März Vorm. (nervöser?) Schüttelfrost, kalte Haut stundenlang. Im Erbrochenen finden sich wenige grüne junge Erbsen. Darauf Nachmittags nochmals Menstruationsblutung.

Ref. am 20. März. Nachlass aller Beschwerden, starke Monatsblutung.

21. März. Besuch. In der Nacht nochmals Erbrechen grünlicher Massen. Vormittags schon Euphorie. Motilität und Sensibilität keines Falls in den Extremitäten geringer. Trotz Stuhlverhaltung seit 2 Tagen Leib nicht aufgetrieben. Puls 78 regelmässig. Paresis des rechten Trochlearis und des linken Abducens bewirken sehr lästige Sehstörungen. Die Menses sind am Abend beendet.

24. März. Besuch. Das Erbrechen hält an. Stuhl retardirt. Leib wenig aufgetrieben, besonders nur bemerklich im Colon. Puls 92 regulär. Stimmung verzagt. Kopfweh gering. Sonst Status idem. Stauungsödem der Beine stark.

28. März. Besuch. Stuhl seit einigen Tagen geregelt. Appetit gering. Erbrechen seltener. Kopfweh geringer. Schlaf gut. Paresis n. troch. dextri und n. abduc. sin. unverändert, Sensibilität und Motilität in den Beinen hat weitere Besserung erfahren, welche aber in den Armen nach Angabe der Kranken sehr viel geringer ist. Cerebrale Hyperästhesie anhaltend. Puls 92, regulär.

Von nun an machte sich eine anhaltende Wendung zum Besseren geltend. Kopfschmerz und Erbrechen trat seltener auf und meist nach irgend welchem äusseren psychischen Anlass, auch jäher Witterungswechsel schien nicht ohne Einfluss; ich durfte am 8. April an Herrn Geh.-Rath Leyden berichten: Besserung unverkennbar, am 19. April: Es geht gut. Gegen Ende April war nach längerem Wohlbefinden unter steter Zunahme der Sensibilität und Motilität der Extremitäten, bei Abnahme der abnormen Sensationen in den Nervenendigungen der Finger auch eine deutliche Wiederkehr der elektromusculären Reizbarkeit, wenn auch nur auf sehr starken Strom, erkennbar gewesen, die Parese der Augenmuskeln hatte mehr und mehr abgenommen, Erbrechen fehlte, Gürtelgefühl war kaum noch angedeutet, die Stimmung, der Schlaf, der Appetit, die Verdauung waren gut, der Kopf war frei, die frohe Empfindung der Genesung von todtschwerer mit klarem Bewusstsein ertragener Krankheit war geeignet, die paraplegische Hilflosigkeit wenig stark zum Bewusstsein kommen zu lassen. Ich hatte noch am 24. April Gelegenheit, mich persönlich vom guten Stande der Dinge zu überzeugen. Allein wir wurden unliebsam belehrt, dass dem Frieden nicht zu trauen wäre, als am 26. April — übrigens auch Falb's stark kritischer Tag — unter leichtem Kopfweh, welches sich schnell steigerte, in der Nacht Erbrechen und zeitweilige Alienatio ohne irgend welche Fiebererscheinung auftrat. Folgenden Tages, am 27. April, fand ich bei anhaltender Brechneigung eine ganz deutliche wenn auch nur geringe Paresis des linken Facialis. Das Sensorium war nach mehrstündigem Schlaf bei meiner Anwesenheit wieder völlig klar. Dafür hatte sich eine starke Schmerzempfindung im 1. und 2. Aste des linken Trigeminus eingefunden. Nach reichlicher Stuhlentleerung stellte sich Schlaf ein, tief, ruhig, von mehrstündiger Dauer. Nach dem-



selben war die Neuralgie geschwunden, auch die Facialisparese war retrograd, Erbrechen und Brechreiz nicht mehr vorhanden. Binnen wenigen Stunden waren diese Erscheinungen von Seiten der Gesichtsnerven, ebenso schnell wie sie gekommen, auch vergangen.

Die Menstruation hatte seit dem 15. bezw. 21. März cessirt. Ob diese an dem geschilderten Vorgang hetheiligt war, lässt sich schwer feststellen. Zu bemerken ist, dass am 27. und 28. April der Urin sehr trübe, stark sauer entleert wurde.

Darauf folgten wieder Tage völligen Wohlbefindens mit langsamer Besserung aller besonders auch der Augenmuskellähmungen.

Die Behandlung blieb gleichmässig und stetig. Am 6. Mai trat wieder einmal nach vorangegangenem Kopfweh Erbrechen der üblichen schleimigen grünlich gefärbten, gallig schmeckenden Massen auf; am 7. Mai war Alles wieder gut. Am 8. Mai Eintritt der Menstruation, welche bis zum 10. Mai ohne irgend welche Beschwerden ganz normal verlief. Dieselbe hatte somit einmal cessirt; aber der Zeitraum, in welchen diese hätte Mitte April eintreten sollen, war durchaus nicht beunruhigender oder beängstigender Natur gewesen.

Am 12. Mai freute ich mich über das gute im Gesichtsausdruck und der ganzen Wesenheit ausgeprägte Befinden. Augenmuskelparese so gering, dass Doppeltsehen nur beim Fixiren noch lästig wurde. Die Oberextremitäten frei von perversen Empfindungen und Schwächegefühl. Druck der Hände wesentlich kräftiger. Unterextremitäten machen in den Willkürbewegungen langsame aber merkliche Fortschritte; das Stauungsoedem ist etwas geringer. Auffällig ist bei Nachlass desselben links ein wesentlich stärkeres Hervortreten des Venennetzes. Füsse zu Schweiss neigend, in Folge dessen kalt.

Herzimpuls gut; Puls 84. Urin klar, reichlich, ohne Eiweiss. Ord.: passive Bewegungen der Füsse, Wärmetücher etc. Die Sensibilität der Füsse hob sich von jetzt an ziemlich schnell, so wurde z. B. leise Streichbewegung über Dorsum und Planta schon am 29. Mai gut lokalisirt. Am 4. Juni wiederum Eintritt der Menses ohne sonderliche Irritation.

Von da ab langsame Wiederkehr aller gestörten Functionen, freilich sehr langsam aber stetig. Zuerst waren die Erscheinungen der Incontinenz und von Seiten der Hirnnerven geschwunden, dem folgte das Aufhören der Oppression, dann functionirten die Oberextremitäten; und als letzter Kampf der guten Mutter Natur setzte eine langsame Wiederkehr der normalen Empfindung, der normalen Bewegung in den Unterextremitäten ein, welche auch jetzt Ende Januar 1893 also nach Jahr und Tag noch nicht vollkommen beendet ist. Die Abnahme der Stauungsoedeme hielt stets gleichen Schritt mit Zunahme der Functionstüchtigkeit in den Unterextremitäten.

Es ist selbstverständlich, dass Alles geschah, um die Vis medicatrix naturae sowohl central wie auch peripherisch zu fördern. Auf ersteres rechne ich, abgesehen von psychisch suggestiven Bemühungen die Sorge für centrale Beruhigung, anfänglich um jeden Preis. Es wurde vielerlei aber nicht vieles gereicht, um schliesslich bei Morphium als Sedativum stehen zu bleiben. Zeitweilig thaten Bromsalze gute Dienste. Morphium bis zu 0,03 pro die gereicht, wurde sehr leicht bei anstehender Besserung im Juli wieder entzogen. Dann war Monate lang regelmässig jeden 2. Tag Strychnin subcutan injicirt, gleichzeitig in schwachen Strömen durch Faradisation auf die sensiblen Nerven eingewirkt und stärkere Ströme nur selten zu diagnostischen Zwecken angewandt worden.

Peripher lokal erwiesen sich Massage, passive Bewegungen; — methodische Athemgymnastik besonders für Regelung der Verdauung und zur Vermeidung von passiven Stauungen von Nutzen. Mit dem September hörten die Strychnininjectionen und die Faradisation auf.



Die Kranke war im Sommer auf bequemem Fahrstuhl ins Freie gekommen, im Spätsommer auch zu weiteren Ausflügen in bequemem niedrigem Wagen. Anfang October konnte sie stehen; Mitte October einige Schritte gehen. Am 7. October empfing ich auch den ersten Brief mit fester Hand geschrieben, dem man auf der 3. kleinen Seite allerdings Ermüdung anmerkte, allein schon am 16. October waren die vier Seiten eines Briefes gleichmässig. Dennoch ergaben sich Abends die Füsse noch stark geschwollen, in den Beinen und Waden schmerzhafte Empfindungen und das Gefühl der Kraftlosigkeit. Dagegen war Klavierspielen auch nach einer halben Stunde ohne Ermüdung möglich.

Indessen jede Ueberanstrengung war von Schmerzen im Rücken, besonders zwischen den Schultern und im Lumbaltheil und von hier ausstrahlend begleitet. Das Gefühl von Sicherheit und Kraft wurde ein stark ausgeprägtes nur langsam.

Weiterhin schritt die Genesung vor; die Kranke konnte auch ohne Hülfe von Krücken oder Stock im December schon einige Stufen steigen. Mitte Januar 1893 habe ich die Dame zuletzt untersucht. Die Sensibilität war überall vorzüglich, fast nach meiner subjectiven Anschauung hyperästhetisch. Dagegen erwies sich die elektromusculäre Reizbarkeit der Extremitäten — besonders an den Dorsalflexoren der Füsse — noch stark herabgesetzt, am wenigsten jedoch an der linken Hand. Die Muskeln können willkürlich, auch in gewissen Associationsbewegungen einzeln, überall zur Thätigkeit verwandt werden, doch erfolgt diese langsam und es tritt nicht allein leichte Ermüdung, sondern auch Unlust zur Willkürbewegung ein.

Die Augen functioniren sehr gut. Auffällig ist, dass mehrseitige Briefe und längeres Klavierspiel so gut vertragen wird, dass plötzliche Sinneseindrücke kein Zusammenschrecken veranlassen, wohl aber monotones Geräusch, z. B. Uhrticken, lästig empfunden wird. Die Kranke geht ohne Stütze durch mehrere Stuben, freilich unbeholfen und leicht gebückt

Kolberg, Anfang Februar 1893.

Nachschrift, Ende März 1894.

Frau v. B. erfreut sich jetzt völliger Gesundheit; irgend welche Folgen der schweren Erkrankung sind nicht vorhanden.



3.

(Aus der I. med. Klinik des Herrn Geh.-Rath Prof. Dr. Leyden.)

Beitrag zur Lehre von den durch Streptokokken bedingten Erkrankungen.

Von

Stabsarzt Dr. **Goldscheider**,
Privatdocent und Assistent der Klinik.

und

Dr. **van Reysschoot**.

Die Virulenz einer Mikroorganismenart ist kein constanter Factor, sondern wird durch die verschiedenartigsten Bedingungen in weitgehender Weise beeinflusst. Die Vielgestaltigkeit der speciell durch Streptokokken veranlassten Erkrankungen beruht, wie man mehr und mehr erkannt hat, weniger auf differenten Species derselben, als auf Verschiedenheiten ihrer Malignität, welche sich einmal in ihrer Giftigkeit (Virulenz), andererseits in ihrem Wachsthumsvermögen ausdrückt.

Wir haben von den gewiss zahlreichen Bedingungen, welche die Streptokokkenmalignität beeinflussen mögen, besonders eine zum Gegenstand unserer Untersuchungen gemacht, nämlich die gleichzeitige Invasion mit Fäulnisserregern, und haben bei zahlreichen Versuchen an Kaninchen gefunden, dass in der That die Fäulnissbacillen unter Umständen das Terrain günstiger für die Ansiedlung und Vermehrung der Streptokokken gestalten und hierdurch gleichzeitig bewirken, dass dieselben weiterhin auch in der Reincultur eine grössere Malignität für dieselbe Thierklasse annehmen, als sie vorher besessen haben.

Vincent[1]) hatte beim Typhus beobachtet, dass die secundäre Streptokokkeninfection eine schwere Complication darstellt und weiterhin die Wirkung eines Gemisches von Typhusbacillen mit Streptokokken studirt. Es gelang ihm festzustellen, dass das Kaninchen, welches im Allgemeinen wenig empfindlich gegen den Typhusbacillus ist, gewöhnlich zu Grunde geht, wenn man ihm das Gemisch injicirt. Der Autor nimmt nicht an, dass die Virulenz des einen oder anderen Mikroorganismus vermehrt sei, sondern er erklärt das Ergebniss so, dass der Typhusbacillus die Kräfte des Organismus schwächt und so seine Empfänglichkeit für den Streptococcus vermehrt.

Trombetta[2]) hat Thieren Mischungen verschiedenartiger Mikroorganismen injicirt und ist hierbei zu dem Resultat gelangt, dass eine abgeschwächte Cultur von

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. T. VII. 1893. p. 141.
2) Ref. im Centralblatt für Bakteriologie. Bd. 12. S. 121. 1892.



Streptokokken oder Staphylokokken keinen Abscess erzeugte, während eine Mischung derselben dies that. Dieselben Ergebnisse erhielt er, wenn er den Strepto- oder Staphylococcus mit anderen pathogenen oder nicht pathogenen Bakterien, auch mit Proteus, mischte. Der Verfasser schloss daraus, dass die Mischinfection die Eiterbildung begünstige.

Bei unseren Untersuchungen bedienten wir uns für jeden Versuch einer Serie von drei Kaninchen, von welchen je zwei als Controlthiere dienten. Es erhielt nämlich das eine derselben subcutan 1 ccm einer Streptokokken-Bouilloncultur, das andere subcutan $^1/_2$ ccm einer Bouilloncultur von Fäulnissbacillen; das dritte Thier endlich bekam eine subcutane Injection einer Mischung von beiden Culturen und zwar in denselben quantitativen Verhältnissen, nämlich 1 ccm Streptokokken- und $^1/_2$ ccm Fäulnissbacillen-Bouillon. Die Einspritzung geschah meist am Ohr; bei einigen Versuchsserien wurden jedoch intraperitoneale Injectionen ausgeführt. Zu jeder Serie wurden drei Thiere von annähernd gleichem Gewicht ausgesucht. Wir führten im Ganzen 15 Versuchsserien aus, indem wir in der 1. bis 4. Serie Fäulnissbacillen verwendeten, welche von einer verjauchten menschlichen Placenta stammten, in der 5. und 6. solche eines faulig zersetzten Urins, in der 7. Serie Bacillen, welche von einem durch Curettement entfernten Placentarrest bei einem putriden Abort gewonnen waren, in der 8. und 9. Serie Bacillen einer eitrig-jauchigen puerperalen Peritonitis, in der 10. bis 15. Serie die Bacillen eines fauligen Hühnereis. Die Fäulnissbacillen erzeugten im Allgemeinen nur geringe Störungen beim Kaninchen, ausgenommen die in der 8. und 9. Serie verwendeten (von puerperaler jauchiger Peritonitis), welche sich als äusserst pathogen erwiesen.

Die zu den Versuchen in Verwendung gezogenen Streptokokken stammten für die 1. und 3. Serie von einem puerperalen parametritischen Abscess; sie erwiesen sich als pathogen für die Maus, aber nicht für das Kaninchen. In der 4. Serie wurde derselbe Streptococcus benutzt, nachdem er den Kaninchenkörper passirt hatte; in der 2. Serie ein von einer Angina tonsillaris stammender Streptococcus; in der 5., 6. und 10. Serie ein solcher aus Abscesseiter; beide waren weder für Maus noch für Kaninchen pathogen. In der 7. bis 9., 11. bis 15. Serie wurde ein von puerperaler eitriger Peritonitis stammender Streptococcus benutzt, welcher pathogen für die Maus, aber nicht für das Kaninchen war. — Das Gemisch wurde natürlich stets erst unmittelbar vor jeder Injection hergestellt.

In der 1. Versuchsserie starb das mit Gemisch inoculirte Thier nach 9 Tagen. Die Lungen waren congestionirt, die Milz stark geröthet und erheblich vergrössert; auf Abstrichpräparaten der Milz und der Niere, ebenso im Blut einzeln und zu zweien liegende Kokken. Das Ohr zeigte an der Injectionsstelle einen Eiterherd, welcher reichlich Streptokokken und Bacillen enthielt. In den vom Herzblut und von der Niere angelegten Bouillonculturen wuchs ein Sediment von langen Streptokokkenketten in Reincultur, während die darüberstehende Bouillon klar blieb. Die beiden Controlthiere blieben am Leben.

Dieser Versuch zeigt einmal, dass die Bacillen sich nicht im Organismus verbreiteten, während die Streptokokken dies thaten, und ferner, dass ein für den Kaninchenkörper nicht pathogener Streptococcus eine tödtliche Septicämie hervorrief, nachdem er mit an und für sich nicht pathogenen Fäulnissbacillen zusammen einverleibt worden war. Eine Bestätigung für dieses Ergebniss finden wir in der vierten Versuchsserie.

Von Interesse ist auch die 2. Serie. Wir injicirten am 10. Juli subcutan in das Kaninchenohr eine Mischung von 1 ccm Streptokokken-Bouillon (von Angina) und $^1/_2$ ccm Fäulnissbacillen-Reincultur (von jauchiger Placenta). Am 11. Juli Schwellung des Ohres an der Injectionsstelle; am 14. Juli hat sich die Schwellung



über das ganze Ohr ausgebreitet und hat vollkommen die Charaktere der erysipelatösen Schwellung; am 17. Juli ist dieselbe verringert; an der Injectionsstelle findet sich jetzt ein kleiner Abscess, dessen Eiter Streptokokken und Bacillen enthält; 26. Juli Tod. Die Milz ist stark geschwollen, tief geröthet; im linken Kniegelenk findet sich eine Eiterung, welche nur Streptokokken enthält; ebenso in der Milz und den Nieren nur Kokken. In den vom Herzblut, vom Gelenkeiter, von den Nieren angelegten Bouillonculturen wachsen Streptokokken in Reincultur. Von den beiden Controlthieren starb keins; das mit Streptokokken injicirte zeigte eine vorübergehende erysipelatöse Schwellung des Ohres.

In der 4. Versuchsserie haben wir den Streptococcus benutzt, welcher aus dem Herzblut des in der ersten Versuchsserie gestorbenen Kaninchens gezüchtet worden war. Sowohl das mit Gemisch, wie das blos mit Streptokokken inoculirte Thier starben, und zwar ersteres nach 4, letzteres nach 10 Tagen. Bei der Section des ersteren zeigte sich der Herzbeutel mit einer trüben zellenreichen Flüssigkeit erfüllt, welche Kokken in kleinen Reihen und zu zweien enthielt; in der rechten Niere fand sich ein kleiner Eiterherd mit Streptokokken. Das Streptokokken-Controllthier wies bei der Section eine unvollkommene Hepatisation des Oberlappens der rechten Lunge auf, im Abstrichpräparat Streptokokken. Bei beiden Kaninchen war die Milz stark geschwollen. Von derselben Streptokokkencultur, mit welcher die Thiere dieser Serie injicirt worden waren, wurde auch einer Maus $^1/_{10}$ ccm subcutan einverleibt; dieselbe starb am nächsten Tage und zeigte Streptokokken im Blut und in den Nieren.

Diese Ergebnisse bestätigen das in der 1. und 2. Serie erhaltene Resultat; ausserdem zeigen sie unwiderleglich, **dass ein Streptococcus einen höheren Grad von Malignität annehmen kann, nachdem man ihn durch gewisse Bedingungen dazu gebracht hat, durch den Kaninchenkörper hindurchzugehen,** übrigens eine Erfahrung, welche bereits als wohlconstatirte Thatsache bekannt ist.

Bei den anderen Versuchsreihen haben wir nicht ganz so bindende Ergebnisse erhalten. So ging in der 5. und 6. Serie keines der Thiere zu Grunde. In der 3., 7., 11. und 12. Serie dagegen starb das mit Gemisch injicirte Thier jedesmal, während die Controlthiere überlebten. Die Culturen, welche vom Herzblute und von den Nieren angelegt wurden, wiesen in der 3. und 11. Serie Streptokokken in Reincultur auf; dagegen blieben sie in der 7. Serie steril und in der 12. Serie entwickelten sich in der Herzblutcultur Streptokokken rein, in der Nierencultur Streptokokken und Bacillen.

In der 8. und 9. Serie unterlagen nicht blos die mit Gemisch, sondern auch die mit Bacillen-Reincultur injicirten Kaninchen; im Blut, in der Milz und den Nieren der letzteren fanden sich im Ausstrichpräparat Bacillen, in den Organen und dem Blute der mit Gemisch inoculirten Thiere gleichfalls Bacillen, zusammen mit spärlichen Kokken. In den Culturen entwickelten sich durchweg Bacillen. Eiterherde konnten wir bei den Sektionen dieser Thiere nicht constatiren; nur an der Stelle der stattgehabten Einspritzung zeigte sich ein Abscess, welcher bei den mit Bacillen-Reincultur behandelten Thieren Bacillen, bei den mit Gemisch injicirten auch noch Kokken, jedoch in verschwindender Menge gegenüber den Bacillen, enthielt.

Die in diesen beiden Serien zur Verwendung gezogenen Bacillen stammten, wie bereits bemerkt, aus einem eitrig-jauchigen peritonealen Exsudat einer puerperalen Septico-Pyämie. Dasselbe hatte Bacillen und Staphylokokken enthalten; Streptokokken waren weder direct noch culturell nachzuweisen. Die Bacillen züchteten wir in der Tiefe eines mit Gelatine ausgegossenen Culturglases rein, wo sie Gas bildeten. Auf Bouillon übertragen, trübten sie dieselbe stark und erzeugten einen intensiven Fäulnissgeruch. Die Bacillen bildeten kleine dicke, an den Enden abge-



rundete Stäbchen; dazwischen fanden sich auch längere schlankere Exemplare, welche aber in der Minderzahl waren. Auf der Agarplatte bildete der Bacillus runde graugelbe Colonien, in der Gelatine-Stichcultur wuchs er in der ganzen Länge des Stichcanals, am stärksten in der Tiefe desselben, überhaupt langsam, verflüssigte nicht, bildete Gas. Dieser Fäulnissbacillus scheint bei dem Falle von puerperaler Sepsis, von welchem er entnommen wurde, eine wichtige pathogene Rolle gespielt zu haben. Wenn es sich auch vorwiegend um Streptokokkeninfectionen bei dieser Erkrankung handelt, so kann doch nicht übersehen werden, dass in einer Reihe von Fällen Bacillen, speciell Fäulnissbacillen, vorgefunden worden sind. Der eine von uns hat in seiner Arbeit: „Klinische und bakteriologische Mittheilungen über Sepsis puerperalis", Charité-Annalen, 1893, diese Fälle zusammengestellt und einen Fall eigener Beobachtung hinzugefügt.

In der 10. und 15. Serie haben wir zuerst die Bacillen und dann 4 Tage lang jeden Tag an derselben Stelle (Ohr) $^{1}/_{4}$ ccm Streptokokkenbouillon eingespritzt. Beide Thiere gingen zu Grunde; das der 10. Serie nach 15, dass der 15. Serie nach 23. Tagen. Ersteres zeigte ein peritonitisches Exsudat, welches Streptokokken in Ketten von 4 bis 8 Gliedern enthielt und bei der Züchtung Streptokokken in Reincultur aufgehen liess. Das andere Thier wies eine Art von Hepatisation der rechten Lunge auf, welche auf dem Abstrich einige Kokken erkennen liess; aus den Nieren wurden Streptokokken gezüchtet. In beiden Serien überlebten die Controlthiere.

In der 13. Serie fand die Streptokokkeninjection an derselben Stelle statt, wo drei Tage zuvor Bacillen einverleibt worden waren. Das Thier ging am 9. Tage zu Grunde; im Blut und in der Milz fanden sich meist einzeln liegende Kokken. Culturen wurden nicht angelegt. Die Beobachtung ist wenig zu verwerthen.

In der 14. Serie fand die Injection in die Bauchhöhle statt; sowohl das mit Gemisch wie das blos mit Bacillen injicirte Thier, starben.

Wenn somit die Fäulnissbacillen der Entwicklung der Streptokokken im Thierkörper zweifellos Vorschub leisten, so ist dies doch nicht etwa einem directen günstigen Einfluss derselben auf das Wachsthum der Streptokokken zuzuschreiben; im Gegentheil, im Culturglase wirken die Fäulnissbacillen äusserst schädigend auf dieselben. Wir haben zu Fäulnissculturen bis zu 2 ccm Streptokokkenbouillon hinzugefügt und fanden nach wenigen Tagen keine Spur von Kokken mehr vor. Offenbar gestaltet sich die Reihenfolge der Erscheinungen im Thierkörper so, dass die Fäulnissbacillen eine Necrose veranlassen bezw. die Widerstandsfähigkeit des Gewebes herabsetzen und dadurch den Boden für die Ansiedlung und Vermehrung der Kokken günstiger gestalten. Je nach den quantitativen und zeitlichen Bedingungen wird dieser Effect mehr oder weniger hervortreten, so dass es nicht Wunder nehmen kann, wenn ein eclatanter Erfolg nur in einzelnen Versuchen zu erzielen ist. Während in der Mischcultur die Streptokokken untergehen, fanden wir in den Eiterherden, welche sich an den Stellen der Injection des Gemisches entwickelt hatten, die Streptokokken stets bedeutend in der Ueberzahl; zuweilen waren überhaupt keine Bacillen mehr zu sehen. Diese Auffassung reiht sich in bekannte Erfahrungen von der Bedeutung eines Locus minoris resistentiae für die Ansiedlung der Kokken ein. Es sei hier gelegentlich darauf hingewiesen, dass F. Brasch gefunden hat, dass schon die Transplantation todten sterilen Gewebes auf ein Thier für die Ansiedelung intravenös injicirter Streptokokken günstige Bedingungen schafft.

Bei einigen Serien haben wir die Beschaffenheit des Urins der Thiere beobachtet und gefunden, dass derjenige der mit Gemisch injicirten Thiere Eiweiss enthielt, während der von den Controlthieren stammende davon frei war.



Die Ergebnisse der 4. Versuchsserie sprechen dafür, dass der Streptococcus in Folge der Einwirkung der Fäulnissbacillen auf das Gewebe nicht bloss im Körper desselben Thieres eine grössere und deletäre Entwicklung erfährt, sondern auch weiterhin in Reincultur auf andere Thiere übertragen eine grössere Malignität entfaltet als er vorher besessen hat. Da wir die toxischen Eigenschaften der Stoffwechselproducte bez. Proteine nicht näher untersucht haben, so vermögen wir nichts darüber auszusagen, ob es sich wirklich um eine Vermehrung der Virulenz oder nur um eine solche der Wachsthumsenergie handelt.

Wahrscheinlich gilt es auch für Staphylokokken, dass sie unter der gleichzeitigen Einwirkung putrider Culturen auf den Thierkörper in höherem Grade schädliche Wirkungen entfalten können.

Es ist anzunehmen, dass auch in der menschlichen Pathologie sich gelegentlich Vorgänge abspielen, welche den hier im Experimente hervorgerufenen entsprechend sind; ganz speciell möchten wir hierbei auf die Verhältnisse des septisch-puerperalen Uterus hinweisen. Wenn wir die gewaltigen Wirkungen des Streptococcus bei der puerperalen Septico-Pyämie sehen, so ist der erste Eindruck, dass hier Streptokokken von exorbitanter Virulenz von aussen eingedrungen sein müssen; allein auf Grund der hier mitgetheilten Versuche kann man sich auch die gewiss befriedigendere Vorstellung bilden, dass in vielen Fällen die Streptokokken erst im Uterus einen höheren Grad von Malignität angenommen haben mögen. Vielleicht spielt diese Veränderung der Eigenschaften der Streptokokken auch bei dem Zustandekommen der postdiphtherischen Streptokokken-Erkrankungen eine Rolle.



IX.

Kritiken und Referate.

1.

Lehrbuch der Ohrenheilkunde für Aerzte und Studirende von Dr. L. Jacobson, Privatdocent und Ohrenarzt in Berlin. Mit 318 Abbildungen auf 20 Tafeln. Leipzig, Thieme, 1893, 447 S.

Das vorliegende Lehrbuch Jacobson's ist zwar vom Verf. hauptsächlich für solche Aerzte und Studirende bestimmt, welche den Wunsch haben, sich auf dem Gebiete der Ohrenheilkunde „wenigstens einige Kenntnisse anzueignen", allein Ref. kann dasselbe auch allen Denjenigen, welche sich specieller mit dieser Disciplin beschäftigen wollen, zum einleitenden Studium empfehlen. Die Anordnung des Stoffes ist sehr übersichtlich, die Darstellung ausserordentlich präcise, klar und anschaulich. Nach einer kurzen, die Wichtigkeit der Ohrenheilkunde für jeden Arzt betonenden Einleitung wird zunächst die Anatomie des Gehörorgans insoweit abgehandelt, als sie vom Standpunkte des Ohrenarztes aus von praktischer Bedeutung ist. Alsdann beschäftigt sich Verf. mit der allgemeinen Diagnostik der Ohrenkrankheiten, wobei die derselben dienenden verschiedenen Untersuchungsmethoden genau beschrieben und ihrem Werthe nach entsprechend gewürdigt werden. Besonders ausführlich werden die verschiedenen Hörprüfungsmethoden besprochen, und Ref. kann, wenn er auch in manchen Punkten von der Anschauung des Verf. abweicht, demselben doch die Anerkennung nicht versagen, dass er im Grossen und Ganzen den Stand der recht schwierigen Frage klargelegt hat. Bezüglich des diagnostischen Werthes der Stimmgabelprüfungen, den Verf. sehr gering schätzt, hat sich auch Ref. schon in seinem darauf bezüglichen Vortrage auf dem X. internationalen Aerzte-Congresse dahin ausgesprochen, dass wir auf Grund derselben höchstens eine „Wahrscheinlichkeitsdiagnose" stellen und nur darüber Aufschluss gewinnen können, ob vorwiegend der schallleitende oder schallpercipirende Apparat afficirt ist (Archiv für Ohrenheilk., XXXI., S. 111). Darin kann Ref. aber mit Verf. nicht übereinstimmen, wenn er meint, dass auch die anatomische Untersuchung uns keine Aufschlüsse über den Werth der verschiedenen Hörprüfungsmethoden geben könne, glaubt vielmehr, namentlich auf Grund eigener, zum Theil später zu veröffentlichender Beobachtungen annehmen zu müssen, dass wir gerade durch den Vergleich der im Leben constatirten Veränderungen des Hörvermögens mit den an der Leiche, speciell durch mikroskopische Untersuchungen nachzuweisenden Veränderungen schliesslich doch sicherere Anhaltspunkte gewinnen können, als dies bisher, lediglich auf Grund klinischer Beobachtungen, möglich war.

In dem Capitel über die allgemeine Therapie werden die für den Arzt wichtigsten therapeutischen Encheiresen in anschaulicher Weise geschildert; die



Aufzählung der vielen eventuell zu verordnenden Bäder scheint dem Ref. ebenso wie die zahlreichen Receptformeln, die auch im speciellen Theil allzuoft wiederkehren, über den Rahmen eines Lehrbuches der Ohrenheilkunde etwas hinauszugehen. — Im II. Theil des Buches hat Verf. in der üblichen Weise zunächst die Krankheiten des äusseren, mittleren und inneren Ohres zur Darstellung gebracht und im Anschluss daran einige mehr allgemeine, d. h. eventuell das gesammte Gehörorgan betreffende Affectionen abgehandelt, z. B. Neubildungen, Caries und Necrose, Fremdkörper etc. An und für sich wäre gegen eine solche Anordnung nichts einzuwenden, wenn Verf. dadurch nicht veranlasst würde, bei Besprechung der Affectionen in den einzelnen Abschnitten des Gehörorganes immer wieder auf diese, später folgenden Capitel hinzuweisen, was manchmal störend wirkt und der Einheitlichkeit der Darstellung schadet. Aus demselben Grunde wäre es wünschenswerth gewesen, wenn Verf., da er, nach des Ref. Ansicht mit Recht, den nach den verschiedenen Infectionskrankheiten (Masern, Scharlach, Diphtheritis, Tuberkulose etc.) auftretenden Erkrankungen ein besonderes Capitel widmet, bei der Besprechung der genuinen Mittelohraffectionen darauf verzichtet hätte, die ersteren überhaupt mit in den Kreis seiner Betrachtungen zu ziehen. Auch wären manche Wiederholungen zu vermeiden gewesen, wenn Verf. davon Abstand genommen hätte, die Otitis media acuta simplex von der Otitis media acuta purulenta perforativa zu trennen. Ein zwingender Grund scheint dem Ref. dazu nicht vorzuliegen, da beide nur verschiedene Stadien derselben Affection repräsentiren. Dagegen hätte Ref. eine schärfere Trennung zwischen dem einfachen Mittelohrcatarrh und der als „Sclerose“ bezeichneten Affection gewünscht, da seiner Ansicht nach die letztere mit der ersteren gar nichts gemein hat, vielmehr immer primär, ohne vorausgegangene catarrhalische Affectionen auftritt. — Eine sehr gute Darstellung giebt Verf. von den Krankheiten des Warzenfortsatzes und deren Behandlungsmethoden. Bezüglich der letzteren wäre nur zu wünschen gewesen, dass Verf. nachdrücklicher auf den Unterschied zwischen der für die acuten Empyeme des Warzentheiles nöthigen Operation und Nachbehandlung und den für die chronischen Eiterungen resp. die cariösen Processe erforderlichen Massnahmen hingewiesen und auf die grosse Verschiedenheit in der Dauer der Behandlung und den Endresultaten derselben aufmerksam gemacht hätte. — Die Krankheiten des schallempfindenden Apparates nehmen, entsprechend den wenigen positiven Kenntnissen, die wir bisher über dieselben besitzen, einen verhältnissmässig kleinen Raum in Verf.'s Lehrbuch ein und Ref. kann sich mit der Reserve, welche sich Verf. in diesem Abschnitte, namentlich was die Diagnostik anlangt, auferlegt hat, nur vollkommen einverstanden erklären. Im Gegensatz zu dem Bestreben einiger Autoren, die Affectionen der einzelnen Abschnitte des schallempfindenden Apparates diagnostisch von einander zu trennen und so eine specielle Pathologie und Therapie dieses Theiles zu construiren, erklärt Verf., dass es sich hier „meist um Krankheitsbilder handelt, die mehr theoretisch construirt und am grünen Tisch entworfen, als auf unzweideutigen klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen basirt sind.“

In einem besonderen Capitel werden die traumatischen Läsionen des Gehörorgans mit Rücksicht auf ihre forensische Bedeutung besprochen und auf die grosse Schwierigkeit der hier gestellten Aufgaben hingewiesen. Zweckentsprechend erörtert Verf. im Anschluss hieran die Bedeutung der verschiedenen Methoden, welche dazu dienen sollen, Simulation von Schwerhörigkeit und Taubheit aufzudecken. — Bei der Abhandlung über Sinusphlebitis und Pyämie vermisst Ref. die Erwähnung der im letzten Jahrzehnt wiederholt beschriebenen und für die Praxis sehr wichtigen Fälle von otitischer Pyämie ohne Sinusphlebitis.



Ob die vom Verf. gegebenen kurzen Notizen zur topischen Diagnostik der Gehirnkrankheiten und zur Projection der Rindencentren und Grosshirnfurchen auf die Schädeloberfläche in einem Lehrbuch der Ohrenheilkunde angebracht sind, scheint dem Ref. um so zweifelhafter, als diese Dinge, um auch nur einigermassen klar zu werden, ein recht sorgfältiges Studium der Anatomie und Physiologie des Gehirns erfordern. Wie in den meisten neueren Lehrbüchern der Ohrenheilkunde werden auch vom Verf. die Krankheiten der Nase und des Nasenrachenraumes, soweit sie für die Pathologie des Ohres von Bedeutung sind, kurz besprochen.

In der Einleitung hatte Verf. betont, dass er von Literaturangaben ganz Abstand genommen habe, da es wohl von Wichtigkeit sei, „bestimmte diagnostische und therapeutische Thatsachen kennen zu lernen, nicht aber zu hören, wann und wo dieselben zuerst publicirt sind." Hiergegen könnte nichts eingewendet werden, wenn Verf. seine Absicht streng durchgeführt hätte. Das ist aber nicht der Fall, vielmehr finden wir im Text eine Anzahl Autoren ausserordentlich häufig citirt, während andere im ganzen Buche nicht erwähnt werden. Es dürfte aber überhaupt sehr schwierig sein, in einem Lehrbuche, wenn es nicht ganz kurz gefasst ist, dieses Princip durchzuführen, wie sich schon daraus ergiebt, dass z. B. die grosse Zahl von Abbildungen, die anderen Werken entlehnt sind, doch selbstverständlich, wie auch geschehen, nur mit der Angabe ihrer Autoren wiedergegeben werden konnten. Uebrigens glaubt Ref., dass verschiedene Tafeln, z. B. XI bis XIV, welche die Ohrspiegeluntersuchung, den Katheterismus, das Ausspritzen des Ohres veranschaulichen sollen, ebenso wie die Abbildung verschiedener Instrumente auf den Tafeln XV bis XX entbehrlich gewesen wären. Dass durch die hier hervorgehobenen kleinen Mängel das Buch Jacobson's nichts von seinem Werthe einbüsst, ergiebt sich zur Genüge aus dem, was Ref. im Eingange dieser Besprechung gesagt hat: ohne Zweifel gehört es durch seine gründliche Vollständigkeit, durch seine knappe und präcise Darstellung, sowie durch das reife objective Urtheil des Verfassers in theoretischer wie in praktischer Beziehung zu den besten Lehrbüchern auf diesem Specialgebiete, welches wir allen Fachgenossen empfehlen können. — Die Ausstattung des Buches lässt nichts zu wünschen übrig. Schwabach.

2.

B. Scheube, Die Beriberi-Krankheit. Mit 2 lithographirten Tafeln und 1 geographischen Karte. Jena.

Das vorliegende, „dem Altmeister der geographischen Pathologie" August Hirsch gewidmete Werk stellt eine umfassende Monographie der interessanten und weitverbreiteten orientalischen Krankheit dar, zu deren Studium dem Verf. während seiner Lehrthätigkeit in Japan reichlich Gelegenheit gegeben war. Im 1. Capitel fasst Verfasser das, was über die Herleitung des Namens der Krankheit bekannt ist, zusammen und bespricht die geschichtliche Entwickelung der Kenntnisse von derselben. Das 2. Capitel handelt von der geographischen Verbreitung, welche auf einer Uebersichtskarte verdeutlicht ist. Weiterhin wird die noch dunkle Aetiologie besprochen; Verf. erkennt die Behauptung, dass der Genuss des verdorbenen Fleisches gewisser Fischsorten als die Ursache der Beriberi anzusehen sei, nicht an und kommt zu dem Schlusse, dass es sich um eine miasmatische Infectionskrankheit handele. Sehr ausführlich werden Disposition, die Bedeutung der Race, des Alters, Standes etc. abgehandelt. Im 4. Cap. entwirft Verf. das allgemeine Krankheitsbild; er unterscheidet hierbei 1) die unvollkommen ausgebildete (rudimentäre) Form, 2) die atrophische, 3) die hydropische, 4) die acute perniciöse (cardiale) Form und fügt eine Anzahl von Krankengeschichten als Beispiele für die genannten Formen bei.

Nunmehr folgt die Analyse der einzelnen Krankheitserscheinungen: die Erörterung über die Ausgänge der Erkrankung, die Schilderung der pathologisch-anatomischen Befunde, welcher zwei Tafeln, die Entartung der peripherischen Nerven und der Muskeln zur Anschauung bringend, beigegeben sind. Das 9. Cap. enthält eine Zusammenstellung der bis jetzt angegebenen bakteriologischen Befunde, deren kritische Besprechung den Verf. zu dem Resultate führt, dass der wahre Erreger der Beriberi noch nicht gefunden ist. Das Wesen der Krankheit sucht Verf. in der multiplen Neuritis und plädirt daher für den schon 1881 von ihm vorgeschlagenen wissenschaftlichen Krankheitsnamen Neuritis multiplex endemica. Den Schluss des Werkes bilden einige kleinere Abschnitte über die Differentialdiagnose, Prognose, Prophylaxe und Therapie, sowie ein nicht weniger als 363 Nummern enthaltendes Literatur-Verzeichniss. Goldscheider.

3.

W. Koenig, Ueber Gesichtsfeld-Ermüdung und deren Beziehung zur concentrischen Gesichtsfeldeinschränkung bei Erkrankungen des Centralnervensystems. Leipzig. F. C. W. Vogel 1893. 152 S.

Die Ermüdung des Gesichtsfeldes, eine in den letzten Jahren viel besprochene Erscheinung der Neurasthenie, zeigt sich darin, dass das Gesichtsfeld während der perimetrischen Untersuchung sich zunehmend in mehr oder weniger regelmässiger Weise verengt. Genauer untersucht wurde dies Phänomen von Förster, welcher auch eine Methode zur Feststellung der Ermüdungs-Einschränkung des Gesichtsfeldes angab. Wilbrand vereinfacht die Methode, indem er die Untersuchung auf einen einzigen Meridian beschränkt, was ausreichend ist. Verfasser hat sich bei seinen eigenen Untersuchungen, welche an dem Krankenmateriale der Irrenanstalt zu Dalldorf angestellt wurden und 214 Fälle umfassen, gleichfalls der Wilbrand'schen Methode bedient, welche er noch nach einigen Richtungen hin vervollkommnete. Er theilt in seinem Bericht die untersuchten Fälle in solche mit positivem Befund, d. h. mit Gesichtsfeld-Anomalien und solche mit negativem Befund. Beide Kategorien betrafen Erkrankungen an einfacher Seelenstörung, Hysterie, Hysterie mit Epilepsie, Epilepsie, chron. Alkoholismus, Dementia paralytica, Erkrankungen nach Unfällen. Die Zahl der positiven Fälle betrug 74. Verf. kann nach seinen Befunden im wesentlichen die Wilbrand'schen Angaben bestätigen. So fand er:

a) dass die Ermüdung sowohl bei Anfangs normalem (selten!) wie bei schon eingeschränktem Gesichtsfelde vorkommt;

b) dass die Ermüdung am Anfang am stärksten ist;

c) dass sehr vereinzelte Fälle ausgenommen die temporale Seite stärker ermüdet als die nasale;

d) dass es Fälle giebt, in denen nur die temporale Seite ermüdet.

Ferner konnte Verf. das Vorkommen des von Wilbrand beschriebenen oscillirenden Gesichtsfeldes bestätigen.

Ausserdem vermochte Verf. einige neue Sätze abzuleiten: so, dass die Ermüdung oft schon nach dem ersten Hin- und Hergehen mit dem Object im horizontalen Meridian aufhört, dass sich das Gesichtsfeld als überhaupt nicht ermüdbar erwies, falls während der ersten Tour keine Ermüdung eintrat, dass gelegentlich auch eine Vergrösserung des blinden Fleckes durch Ermüdung beobachtet wurde und anderes von Interesse, was des Nachlesens im Original selbst bedarf.

Ein bestimmter Zusammenhang zwischen Gesichtsfeld-Einschränkung bezw. Ermüdung und dem jeweiligen Zustande des Allgemeinbefindens war nur in einer relativ kleinen Anzahl von Fällen nachzuweisen. Hier liegt noch ein ungelöstes Räthsel vor. Goldscheider.



4.

Annales de l'Institut de pathologie et de bactériologie de Bucarest. Publiées par Prof. Victor Babes. II. année. 1893.

Wie den ersten, so möchten wir nun auch den zweiten Jahrgang dieser in rumänischer und französischer Sprache erscheinenden Annalen des Bukarester Instituts unseren Lesern anzeigen, weil auch in dem neuen umfangreichen Bande eine Reihe werthvoller Mittheilungen enthalten sind, die für die innere Klinik von hohem Interesse sind. Wir nennen besonders die Arbeiten des Herausgebers über Typhusbacillen, Scharlachnephritis, traumatische Pneumonie, Mischinfectionen im Allgemeinen und bei Tuberculose im Besonderen, die schon in deutschen Journalen publicirt sind, sowie die Studien über Malaria, bisher erst in rumänischer Sprache veröffentlicht, welche durch eine grosse Reihe sehr schöner Zeichnungen illustrirt sind. Der stattliche Band legt Zeugniss ab von der echt wissenschaftlichen Arbeit des verdienten Herausgebers, dessen Bemühungen wir auch für die Zukunft gleiche Erfolge wünschen.

E. Leyden.

5.

Dr. E. Barié, Bruits de souffle et bruits de galop. Paris. Rueff & Cie. (Bibliothèque médicale, publiée sous la direction de Charcot et Debove.) 215 Sn.

Das Büchlein behandelt in sehr eingehender Weise die acustischen Phänomene des gesunden und erkrankten Herzens, in gleicher Weise die physiologischen wie die klinischen Gesichtspunkte berücksichtigend. Nach einer allgemeinen Erörterung aller Factoren, welche für die Entstehung der verschiedenen intracardialen Geräusche massgebend sind, folgen klinische Nutzanwendungen in Bezug auf Insufficienzen und Stenosen, danach eine erschöpfende Darstellung der Pathologie der einzelnen Geräusche. In einem besonderen Capitel werden die „Souffles extracardiaques" besprochen, welche als respiratorische Geräusche durch die Herzbewegungen in den benachbarten Lungenpartien verursacht werden. Die zweite Hälfte des kleinen Werkes ist dem Bruit de galop gewidmet, „dessen harmonischer Tonfall an den Anapäst der griechischen und lateinischen Dichtung erinnert (◡ ◡ —)." Verf. trennt in eingehender ätiologischer und diagnostischer Erörterung den Galoprhythmus des linken von dem des rechten Herzens; Bruit de galop du coeur gauche findet sich hauptsächlich bei interstitieller Nephritis, Pericarditis und Typhus; rechtsseitiger Herzgalop kann bei allen Erweiterungszuständen des rechten Ventrikels vorkommen, am häufigsten in Verbindung mit Störungen der Magen-Darmverdauung und der Leberthätigkeit.

Das hübsch ausgestattete und mit sauber ausgeführten Curven gezierte Büchlein darf um so mehr empfohlen werden, als es auch die deutsche Literatur in entsprechender Weise benutzt und würdigt.

E. L.

6.

Dr. A. Möller, Les sanatoria pour le traitement de la phthisie. Brüssel. Société belge de librairie. 114 Sn.

Die Brochüre bringt nach einigen orientirenden Aufsätzen über die Behandlung der Phthisiker in geschlossenen Anstalten eine Beschreibung der bekannteren Sanatorien (Görbersdorf, Falkenstein, Hohenhonnef, Reiboldsgrün, St. Blasien, Baden-



weiler, Rehburg, Andreasberg, Neuschmecks, sowie einige schweizerische Anstalten). Die Beschreibungen bringen zum Theil statistisches Material, beschränken sich aber vielfach auf Auszüge aus prospectartigen Mittheilungen, auf die die beigegebenen Abbildungen von Façaden etc. hinweisen. Die am Schluss befindliche Literaturübersicht ist etwas willkürlich ausgewählt und übersieht sehr Wichtiges; z. B. ist Leyden's bekannter Vortrag über die Phthisiker-Heilanstalten aus dem Jahre 1889, an den sich eine weitgehende Bewegung anschloss, nicht angeführt. Immerhin mag die Brochüre dazu dienen, das in manchen Kreisen etwas zurückgetretene Interesse für die ausserordentlich wichtigen „Specialkrankenhäuser" für Tuberculöse neu zu beleben.

G. K.

7.

Realencyklopädie der gesammten Heilkunde. Medicinisch-chirurgisches Handwörterbuch für praktische Aerzte. Dritte gänzlich umgearbeitete Auflage. Herausgegeben von Prof. Dr. Alb. Eulenburg. Erster Band. Wien-Leipzig 1894. Urban & Schwarzenberg.

Die Eulenburg'sche Realencyklopädie hat sich in ihren beiden ersten Auflagen unter den Fachgenossen nicht nur Deutschlands, sondern der gesammten medicinischen Corporation eine so allseitig anerkannte und unbestrittene Stellung geschaffen, dass es kaum nothwendig erscheinen möchte, nun beim Erscheinen der dritten Auflage etwas Besonderes zum Lobe derselben zu sagen. Immerhin verschafft uns dieser erste Band mit seinen vielen äusseren und inneren Veränderungen von Neuem die Ueberzeugung von der ausserordentlichen organisatorischen Befähigung des Herausgebers; der gewählte Kreis der Mitarbeiter ist wiederum in glücklichster Weise erweitert und dadurch von vornherein die Gewähr gegeben, dass auch zum dritten Male dies weit ausschauende Werk zum glücklichen Ende gelangen wird. Aus den zahlreichen Aufsätzen, die in dem ersten Bande enthalten sind, heben wir Senator: Albuminurie, A. Fränkel: Angina pectoris, Birch-Hirschfeld: Amyloidentartung, Binz: Alkohol — hervor; in diesen wie in vielen anderen Aufsätzen bemerkt man vielfach die ergänzende Thätigkeit der Verfasser, die in ihren Arbeiten das Facit aller wissenschaftlichen und praktischen Bemühungen gezogen haben. Auch die Verbesserung der äusseren Ausstattung und des Druckes, die Beigabe neuer Illustrationen und farbiger Tafeln sei rühmend hervorgehoben.

G. K.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.



Wir haben die Freude, unsern Lesern und Mitarbeitern mittheilen zu können, dass die Herren Prof. H. Senator (Berlin) und Prof. L. von Schrötter (Wien) sich den bisherigen Herausgebern dieser Zeitschrift angeschlossen haben.

X.

Die neuesten Untersuchungen über die pathologische Anatomie und Physiologie der Tabes.

Zwei Vorträge.

(Schluss.)

II.

Vortrag, gehalten am 11. December 1893 in der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.

Von

E. Leyden.

In dem ersten Theile meines Vortrages in der vorigen Sitzung habe ich über die neuen Wandlungen berichtet, welche in der Auffassung von der pathologischen Anatomie und Physiologie der Tabes dorsalis zur Geltung gekommen sind, Wandlungen, welche durch deutsche und französische Autoren vertreten werden, namentlich nannte ich Redlich in Wien, Pierre-Marie und Déjérine in Paris. Ich habe ferner ausgeführt, dass diese auf Grund neuerer exacter anatomischer Untersuchungen gewonnenen Anschauungen auf dasjenige zurückgreifen, was ich vor 30 Jahren in meiner Ihnen bekannten Monographie über die graue Degeneration der hinteren Rückenmarksstränge (Berlin 1863) entwickelt habe. Einige Citate aus dieser Monographie und meinen späteren Publicationen über denselben Gegenstand sollten die Richtigkeit meiner Ansprüche beweisen.

Heute will ich nun diejenigen Materialien zusammengestellt vorführen, welche diesen Anschauungen zur thatsächlichen festen Grundlage dienen, und ich werde mir auch hierbei erlauben, bei den einzelnen Punkten zu recapituliren, wie sich zur Zeit meiner Monographie im Jahre 1863 nach dem damals gewonnenen thatsächlichen Material dieselben Fragen beantworten liessen.

I.

Ein wesentlicher Theil der Beweise für die gegenwärtig vorgetragenen Anschauungen basirt auf Untersuchungen über den anatomischen Aufbau der hinteren Rückenmarksstränge, Unter-



suchungen, die zwar nicht ganz neuen, doch verhältnissmässig jüngeren Datums sind, welche aber bis vor Kurzem kaum beachtet, jedenfalls nicht genügend gewürdigt, noch für die Pathologie der Tabes verwerthet wurden.

Die anatomischen Untersuchungen über die Faserung der Hinterstränge hatten bis zum Jahre 1863 nur soviel ergeben, dass die letzteren zweierlei Fasern enthielten: solche, welche das Rückenmark quer, und solche, welche es longitudinal durchlaufen. „Man ist“ — sagt Stilling — „stillschweigend darin übereingekommen, jene für Fortsetzungen der hinteren Wurzeln, diese für die eigenen Fasern der hinteren Stränge zu betrachten. R. Remak, welcher die doppelte Art des Faserverlaufes bestätigt hatte, beobachtete, dass ein Theil der hinteren Wurzelfasern sich den hinteren seitlichen Strängen zumischt (1841). Stilling überzeugte sich durch spätere Untersuchungen, dass ein Theil der Substanz der hinteren Rückenmarksstränge direct von den aufsteigenden Fasern der hinteren Wurzeln gebildet wird. Goll stimmt im Wesentlichen hiermit überein (1860).

Hieran schlossen sich die experimentell-physiologischen Untersuchungen von van Deen, Schiff, Longet, Brown-Séquard, Chauveau, welche die Hinterstränge als die hauptsächlichsten Leiter der Empfindungen und Reflexerregungen erkannten. Die Beobachtungen L. Türk's über die secundäre aufsteigende Degeneration der hinteren Stränge kamen hinzu. In demselben Jahre, wie meine Monographie über Tabes, erschien das epochemachende Werk von Deiters über den Bau der Ganglienzelle.

In der Folge bis in die neueste Zeit ist die Kenntniss vom Faserverlauf im Rückenmark wesentlich gefördert worden, namentlich seit der durch Golgi so wesentlich geförderten Technik. Ich erinnere besonders an die viel citirten Entdeckungen von Golgi selbst (seit 1880), von Ramon y Cajal (1889), sowie von v. Kölliker[1]).

Für uns besonders wichtig sind die Beobachtungen und Untersuchungen über den Aufbau der Hinterstränge aus den hinteren Wurzeln. Dieselben haben zu dem wichtigen Resultate geführt, dass die Hinterstränge überhaupt keine eigenen Fasern enthalten, sondern nur solche, welche sie aus den hinteren Wurzeln beziehen.

Die betreffenden Untersuchungen knüpfen an die interessanten Vorgänge der aufsteigenden secundären Degeneration Türk's und deren eigenthümliche scharf beschränkte Localisation an. Zum Theil waren sie durch meine klinische Arbeit angeregt, welche die Beziehung der

1) Vergl. dessen Handbuch der Gewebslehre. 1893. — Ich verweise überdies auf die meisterhafte Darstellung Waldeyer's: Ueber einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems. Sep.-Abdr. Leipzig 1891.

hinteren Wurzeln zu den hinteren Strängen zu einer wichtigen Angelegenheit gemacht hatte.

Man suchte dieser Frage zunächst dadurch näher zu treten, dass man experimentell an Thieren die secundäre Degeneration durch Verletzungen des Rückenmarks zu erzeugen suchte. Zuerst misslangen die Versuche (Philippeaux und Vulpian), dann erzielte Westphal (1870) einen Erfolg, den Vulpian alsbald (1871) bestätigte.

Die ersten bedeutsamen und grundlegenden Untersuchungen für die uns hier beschäftigende Frage lieferte die Habilitationsschrift von Dr. P. Schiefferdecker, welche in Virchow's Archiv 1876 abgedruckt ist: *Ueber Regeneration, Degeneration und Architectur des Rückenmarks.* Diese Arbeit enthielt bereits die wichtigsten hierher gehörenden Thatsachen und verwerthet sie unter Hinzuziehung klinischer Beobachtungen, besonders einer solchen von Lange in Kopenhagen (1872), welcher selbst wieder bereits die richtigen Folgerungen für die pathologische Physiologie der Tabes dorsalis daraus gezogen hat.

Es muss auffällig erscheinen, dass diese Arbeit trotzdem keinen nachhaltigen Effect gehabt, ja fast unbeachtet geblieben ist, und dass es noch vieler Jahre und zahlreicher weiterer Untersuchungen bedurfte, um das schon von Schiefferdecker thatsächlich Gefundene zur Anerkennung zu bringen.

Der Grund für diese auffällige Erscheinung liegt darin, dass damals in der Neuropathologie eine Strömung die Oberhand gewann, welche einen gang anderen Ideengang verfolgte und sich auf andere, anscheinend gut fundirte Untersuchungen stützte. Ich meine die Schule Charcot's in Frankreich, welche die Theorie der Systemerkrankungen des Rückenmarks aufstellte und in einer so geschickten Weise begründete und durchführte, dass die entgegenstehenden Thatsachen unbeachtet blieben, dass jeder Widerspruch kurzer Hand zurückgewiesen wurde und erst langsam durch wiederholt bestätigte Untersuchungen der wahre Sachverhalt zur Anerkennung kam.

Ich habe vor ca. 2 Jahren an dieser selben Stelle meinen Standpunkt gegenüber den Systemerkrankungen vorgetragen und habe nicht die Absicht, denselben heute zu wiederholen. Indessen muss ich doch historisch so viel bemerken, dass die Bezeichnung „systematische Erkrankung“ oder Systemerkrankung von Vulpian herrührt, welcher damit nur einer principiellen Verschiedenheit zwischen den unregelmässigen Herderkrankungen und den an einzelne Stränge sich anschliessenden Rückenmarkserkrankungen einen bestimmten Ausdruck geben wollte. Bouchard that einen Schritt weiter, indem er ein bestimmtes auffälliges Symptom, die Spasmen und Contracturen in hemiplectischen Gliedern auf die in der Pyramidenbahn absteigende secundäre Degeneration bezog, ohne eine physiologisch-experimentelle Erklärung hierfür geben zu können.



Man begnügte sich mit dem Satze: die Spasmen seien die Folge des Ausfalls der Function der Pyramidenseitenstränge. Charcot hatte diese Idee mit der ihm eigenen Lebendigkeit erfasst und führte sie zunächst für die Hinterseitenstränge durch, indem er hierauf seine bekannte, mit so grossem Beifall aufgenommene klinische Arbeit über die amytrophische Lateralsclerose basirte. Alsdann erweiterte er diese klinische Theorie und stellte es als eine hochbedeutsame klinische Thatsache hin, dass ein grosser Theil der Rückenmarkskrankheiten sich in bestimmten Faserbezirken (Cantonnements) niederliesse. Es kam nun darauf an, zu wissen, welche pathologische Störung sich aus dem Ausfall der Function eines jeden Fasersystems ergeben müsse; dies bildete das cardinale Symptom der betreffenden Krankheitsform. Man wollte auf solche Weise ein scharf bestimmtes, der Diagnose leicht zugängliches Krankheitsbild schaffen. Das cardinale Symptom sollte durch Beobachtung gefunden werden, ein experimentell-theoretischer Nachweis für die Richtigkeit der klinischen Intuition wurde weder versucht noch verlangt. Dieser Standpunkt wurde von Charcot schon 1862 vertreten. „Man weiss", äusserte er, „dass die hinteren Stränge des Rückenmarks einen grossen Einfluss auf das Ensemble der Bewegungen haben, so besonders auf die zum Gehen und Stehen nothwendigen. Die Physiologen haben die Function der diesen Strängen eigenthümlichen Fasern noch nicht enträthseln können"; man solle sich vor Hypothesen hüten und sich mit dem Factum begnügen, dass die Hinterstränge auf den Mechanismus des Gehens und Stehens einen Einfluss ausüben, der unabhängig ist von dem Vorhandensein der sie durchsetzenden Fasern der hinteren Wurzeln.

Diesen Standpunkt hat, soweit ich sehe, der berühmte Meister der Salpetrière bis zuletzt beibehalten, auch nachdem meine Arbeit erschienen war. Die französische Schule hat das wichtige Problem der Ataxie (abgesehen von den Ausführungen Duchenne's) garnicht in Angriff genommen und hat die Degeneration der Wurzeln, obgleich sie schliesslich als constant anerkannt wurde, nur als nebensächlich und zufällig betrachtet. Die Aufgabe, welche man sich dort stellte, bestand lediglich darin, denjenigen Bezirk resp. dasjenige Fasersystem im Rückenmark zu finden, von welchem die Ataxie ausging, d. h. dessen functioneller Ausfall die Ataxie zur Entstehung brachte. Man suchte zu finden, von welchem System die Tabes im Beginn des atactischen Stadiums ihren Ausgang nahm.

Dieser Aufgabe entsprach die viel citirte Arbeit von Pierret: *Note sur la sclérose des cordons postérieurs dans l'ataxie locomotrice progress.* Arch. de physiol. 1872, p. 364—379, und derselbe: *Considérations anatomiques et pathologiques sur le faisceau postérieur de la moelle epinière.* Arch. de Physiol. 1873. In der ersten Abhandlung führt Pierret aus, dass die eine Art der grauen Degeneration der Hinter-



stränge, welche stets die mittlere Partie derselben einnimmt, ganz aus jedem Zusammenhang mit den Erscheinungen der Tabes loszulösen ist, sie ist als secundäre Degeneration aufzufassen. Für die Tabes charakteristisch gilt nur die Degeneration derjenigen Stellen der Hinterstränge, welche dem inneren Rande beider Hinterhörner dicht benachbart sind und welche als rubans externes des cordons postérieures bezeichnet werden. In denjenigen Fällen von Tabes, wo die Ober- und Unterextremitäten gleich stark afficirt sind, findet sich nach Pierret immer nicht nur die graue Degeneration der Goll'schen Keilstränge sondern auch stets eine starke Betheiligung der äusseren Bänder (bandelettes externes). Von hier aus verbreitet sich der Process nach innen zu nach den radialen Partien der Hinterstränge und zu den Ursprüngen der hinteren Wurzeln.

Hieraus ergiebt sich, dass Pierret den Anfang des tabischen Processes und den Ursprung der Ataxie in die Substanz der hinteren Rückenmarksstränge und zwar deren Bandelelettes externes (rubans externes des cordons postérieurs) verlegt und dass er die Betheiligung der hinteren Wurzeln nur als die Folge einer Verbreitung dieses Processes auf die Eintrittsstelle der hinteren Wurzeln ansieht. Sofern dieselben das Erkrankungsgebiet der Tabes durchsetzen, werden sie mitbetheiligt, es entstehen excentrische Schmerzen, Kriebeln, Anästhesien, welche jedoch mit der Ataxie in keinen Zusammenhang gebracht werden.

Herr Redlich geht wohl zu weit, wenn er S. 12 seiner citirten Arbeit sagt: „Die ersten genauen Angaben jedoch über die Affection der intramedullaren Wurzelfasern und die Wichtigkeit dieses Factums für die Localisation der Tabes verdanken wir Charcot und Pierret.“ — Die Bedeutung der Degeneration der hinteren Wurzeln für den tabischen Process und dessen Verbreitung in die hinteren Rückenmarksstränge zuerst richtig gewürdigt zu haben, nehme ich durchaus für mich in Anspruch.

Meiner Ansicht nach ist die Pierret'sche Arbeit überhaupt überschätzt worden, sie ging von einer vorgefassten Meinung aus und wurde, da sie der Theorie der Systemerkrankungen das Wort redete, von Charcot als beweisend hingestellt. In der That trifft aber die Pierret'sche Zeichnung nur für einzelne Fälle und nur für das Dorsalmark zu. Für die Verhältnisse der Tabes cervicalis ist sie nicht zu verwerthen. Die anschliessenden Untersuchungen deutscher Neurologen über den Beginn des tabischen Processes stimmten nur unvollkommen überein, aber doch zögerte man nicht, die Angabe Pierret's als sichergestellte Thatsache mit allen ihren Consequenzen anzunehmen.

Ich selbst hatte, allerdings eingeschaltet in einer Abhandlung, welche gegen Cyon's Angriffe gerichtet war (Zur grauen Degeneration der hinteren Rückenmarksstränge. Virchow's Archiv, 1867, S. 133 [40]),



eine kurze Angabe meiner Untersuchungen über die ersten Anfänge der Tabes gegeben, welche viel richtiger ist, welche aber natürlich auch unbeachtet blieb: „Ich habe Gelegenheit gehabt, ganz frische Stadien des Processes auf dem Sectionstische zu sehen; hier fand sich nicht die hintere Peripherie als der Ort der ersten Erkrankung, dieselbe trat vielmehr in der Mitte der Hinterstränge zu beiden Seiten der Mittellinie auf. Gleichzeitig fand sich ein kleiner röthlich-grauer Streifen, welcher von der Eintrittsstelle der hinteren Wurzeln zu den Hinterhörnern verlief (die Pia war ganz unverändert)."

Die Richtigkeit dieser Beobachtung ist gegenwärtig durch die neuesten Studien über den Aufbau der Hinterstränge verificirt: ich hatte vor nicht langer Zeit Gelegenheit, sie im Rückenmark eines im Anfangsstadium der Tabes in Folge von heftigen Crises gastriques verstorbenen jungen Mannes bestätigt zu finden. Die Fig. 2. a. u. b. am Schluss dieser Arbeit ist diesem Rückenmark entnommen; die Zeichnung dürfte um so mehr von Bedeutung sein, als sie garnicht zu dem Zwecke gemacht wurde, zu welchem ich sie hier herbeiziehe, sie ist von dem Zeichner ganz unbefangen nach der Natur abgenommen worden.

Dass übrigens die Schule der Salpetrière die von Pierret vertretene Auffassung niemals wesentlich geändert hat, dürfte aus der Arbeit von F. Raymond hervorgehen: *Topographie des lésions spinales du tabes en debut et sur la valeur systématique des lésions.* Revue de Méd. 1891. XI. p. 1—29. Ganz im Beginn, heisst es, ergreift die Tabes die mittlere Partie der Hinterstränge, d. h. die Partie der Burdach'schen Stränge, welche dem Goll'schen Strange angrenzt. Dass die Fälle von Charcot, Pierret, Westphal etc. nicht ganz übereinstimmen, hängt von individuellen Verschiedenheiten ab. Die Hauptsache ist, dass die Läsion der Tabes ursprünglich dasjenige Territorium des Hinterstranges einnimmt, welches von den Wurzelfasern durchsetzt ist, und durch welches die Wurzelfasern einerseits in das Hinterhorn eindringen, und wo sie sich andererseits in die hinteren Wurzeln fortsetzen."

„Pour le moment il est impossible de dire, quel est au juste le territoire, dont la dégénerescence entraine l'incoordination motrice."

Die Schlusssätze lauten wie folgt:

dass die Läsion der Tabes dorsalis bestehen könne, unabhängig von jeder Alteration der Meningen, der hinteren Wurzeln und der peripheren Nerven;

dass im Beginn eine grosse Uebereinstimmung der Topographie stattfindet;

dass die Tabes dorsalis eine systematische Erkrankung im Sinne von Flechsig ist. —

Ich glaubte auf die oben gegebenen Darlegungen eingehen zu müssen, um den Gegensatz klar zu stellen, welcher zwischen der Auffassung der Schule der Salpetrière und der meinigen bestanden hat und z. Th. noch besteht. Dort hat man die Betheiligung der hinteren Wurzeln am Processe stets als etwas Nebensächliches angesehen und ist der physiologischen Erörterung der Ataxie niemals näher getreten. Man begnügte sich das Feld aufzusuchen, welches durch den Ausfall seiner Nervenfasern zur Entstehung der Ataxie Veranlassung geben sollte. Man suchte eine Combination, aber keine Theorie der Krankheit.

Wir kehren nun zu den Arbeiten über den Aufbau der Hinterstränge zurück. Als die erste grundlegende Arbeit nannte ich die Habilitätsschrift von P. Schiefferdecker (1876). Derselbe vermochte zuerst die Gesetzmässigkeit der secundären Degeneration (bei Hunden) nachzuweisen. Er fand, dass nach totaler Durchschneidung des Rückenmarks an bestimmten Stellen der weissen Substanz Degenerationen auftraten, und zwar degeneriren aufsteigend: a) die Hinterstränge, b) die Peripherie der an dem grossen Hinterhorn angrenzenden Seitenstränge. Die genannte Beschreibung ist S. 48/49 gegeben: „Wenn man Schnitte aus dem Rückenmark dicht oberhalb der Verletzungsstelle macht, so sieht man, dass wesentlich der ganze Hinterstrang degenerirt ist. Nur ganz vorne, dicht am Rande der grauen Substanz, findet sich noch eine dünne Schicht von gesunden Fasern. Je mehr man sich der Verletzungsstelle nähert, um so mehr schwinden auch diese letzten gesunden Fasern, so dass man wohl berechtigt ist zu sagen, dass unmittelbar über der Verletzungsstelle der gesammte Hinterstrang degenerirt getroffen wird. Je mehr man sich dann von der Verletzungsstelle entfernt, um so mehr nimmt die Zahl der degenerirten Fasern ab. Die naheliegende Frage ist nun, wo kommen diese Fasern her? treten sie sämmtlich aus der grauen Substanz in die weisse über oder treten sie sämmtlich aus den hinteren Wurzeln direct ausbiegend ein, oder endlich ist beides der Fall? Durch die vorliegenden Untersuchungen ist diese Frage nicht entschieden, wohl aber durch Heranziehung eines überaus interessanten klinischen Falles, der von C. Lange in Kopenhagen beschrieben worden ist."

Dieser Fall, dessen Original ich bisher nicht erhalten konnte, ist in Schmidt's Jahbüchern 1872, Bd. 155, S. 281, ausführlich referirt; ich lasse das Referat im Auszuge folgen:

42jähr. Pat. hatte $1\frac{1}{2}$ Jahr an excentrischen Schmerzen und Schwäche des Gefühls und der Bewegung in den unteren Extremitäten gelitten. Autopsie: Im unteren Theil des Spinalcanals cylindrische Geschwulst (9—10 cm lang) von ziemlich fester, etwas schwammiger Consistenz (kleinzelliges Sarkom). Die meisten Nerven der Cauda equina nach links gedrängt, ein grosser Theil dieser Nervenfasern comprimirt und atrophisch. Die hinteren Wurzeln von der Geschwulst bis zur In-



sertion ins Rückenmark atrophisch, die vorderen von normaler Dicke. Das Rückenmark, im Allgemeinen normal, zeigte auf dem Querschnitt einen schmalen Keil secundärer Degeneration in der Mittellinie der Hinterstränge.

Im Lendenmark war die Degeneration diffus und erstreckte sich über den ganzen Querschnitt der Hinterstränge, höher hinauf beschränkt auf die Goll'schen Stränge.

Die Ausdehnung der Entartung über den ganzen Querschnitt der Hinterstränge im Lendenmark beweist nach Lange, dass die Hinterstränge nicht, wie bisweilen angenommen worden ist, Längscommissurfasern oder dergl. enthalten, sondern nur Fortsetzungen der Nervenwurzeln.

Es scheint nach Lange überhaupt im höchsten Grade wahrscheinlich, dass dieser secundäre Degenerationsprocess eine Hauptrolle bei der tabischen Degeneration der Hinterstränge spielt, da er eine hinreichende Erklärung für die eigenthümliche Ausbreitung der Begrenzung zu liefern vermag, welche bei der anatomischen Veränderung dieser Krankheit stattfindet; denn es muss auffallen, dass eine so regelmässig und scharf begrenzte Veränderung sich durch die ganze Länge des Rückenmarkes hindurch erstrecken kann und doch überall sich genau an physiologisch gleichartige Elemente hält. Nach dem Angeführten kann eine graue Degeneration nicht nur der Goll'schen Keilstränge, sondern auch an den Hintersträngen in ihrer ganzen Ausdehnung nicht nur vorkommen, sondern sie muss entstehen, wenn alle oder eine grössere Anzahl der hinteren Nervenwurzeln zwischen den Spinalganglien und dem Rückenmark in bedeutendem Grade degenerirt sind, und in der That findet sich eine derartige Entartung in der grössten Mehrzahl der Fälle von Tabes dors. Secundäre Degeneration der hinteren Wurzeln kann vom Rückenmark aus nicht stattfinden (dafür spricht die physiologische Erfahrung, dass die Wurzeln nicht degeneriren, wenn sie vom Rückenmark abgetrennt, aber mit den Spinalganglien im Zusammenhang sind). Sobald sich ein Grund für die primäre Atrophie der hinteren Wurzeln finden lässt, kann kein Zweifel aufkommen, dass sie als Ursache der Tabes zu betrachten ist. Eine solche Ursache kann in den Meningen und den Spinalganglien liegen, die letzteren sind intact gefunden, eine Meningitis chron. dagegen fast constant.[1])

---

1) Eine analoge Beobachtung von Cornil und Martineau, welche schon aus dem Jahre 1865 datirt, wird von Sottas citirt: der Fall betraf einen 53jährigen Mann, bei welchem die Section einen sarcomatösen Tumor constatirte, welcher die aus dem Plexus lumbaris hervorgehenden Wurzeln comprimirte, ohne das Rückenmark zu betreffen. Man fand im Hinterstrange eine aufsteigende Degeneration, welche bis zur Mitte des Dorsaltheiles die ganze Breite des Hinterseitenstranges einnahm; weiter hinauf bis zur oberen Partie des Rückenmarkes beschränkte sich die Läsion auf die mittleren Hinterstränge. (Aehnliche Fälle von Leyden und von Th. Simon.)



Man sieht dass Lange seine Beobachtung richtig gewürdigt und diejenigen Folgerungen für die Theorie der Tabes daraus gezogen hat, welche sich in der That ergeben. Nur waren sie nicht entschieden genug ausgesprochen und wurden in der Folge ebenso wie die von Schiefferdecker aufgedeckten Thatsachen in den Schatten gestellt durch die von Charcot und seiner Schule ausgehende Strömung, welche schnell auch in Deutschland fast allgemeinen Anklang fand — aber sich in der Folge nicht als die richtige, den Thatsachen entsprechende, gezeigt hat. —

Indessen die Arbeiten über die Faserung der hinteren Stränge cessirten nicht.

Schon ein Jahr nach Schiefferdecker publicirte Paul Meiser einen experimentellen Beitrag zur Kenntniss des Baues des Kaninchen-Rückenmarkes. (Archiv für Psych., VII., 1877.) Derselbe hatte seine Untersuchungen nach der Gudden'schen Methode angestellt, indem er jungen Kaninchen den N. isch. durchschnitt oder zugleich mit dem Spinalganglion herausnahm.

1881 erschien die Arbeit von Singer, Ueber secundäre Degeneration im Rückenmark des Hundes (Sitzungs-Bericht d. Akad. d. Wissensch. zu Wien). Er bestätigte die Angaben Schiefferdecker's, dass nach totaler Durchschneidung des Rückenmarks an bestimmten Stellen der weissen Substanz Degeneration auftritt, und zwar degeneriren aufsteigend:

a) dicht über dem Schnitt die Hinterstränge total; alsbald beschränkt sich die aufsteigende Degeneration auf einen dreieckigen Bezirk zu beiden Seiten des Septum med. gelegen, sie lässt sich unter allmäliger Abnahme bis zur Rautengrube verfolgen;

b) eine schmale bandförmige, an der hinteren Peripherie der Seitenstränge gelegene Zone, welche nach vorn zu bis zur Mitte reicht.

Singer durchschnitt sodann einem Hunde die erste und zweite hintere Sacralwurzel, ferner die 6. und 7. Lumbarwurzel. Er fand entsprechend den zwei Sacralwurzeln nahezu den ganzen Hinterstrang bis auf einzelne Fasern am Septum degenerirt. Entsprechend den 5. Lumbarnerven fand sich eine am Hinterhorn gelegene nicht bis an die Peripherie und an das mediane Septum heranreichende Partie gesund: sie stellt das Gebiet der neu eintretenden, nicht durchschnittenen Wurzelfasern dar. Dies Gebiet gewinnt fortwährend an Ausdehnung, während die degenerirte Zone sich mehr und mehr auf die untersten (dorsalen) Abschnitte der Hinterstränge beschränkt, wo sie bis in die Med. oblg. zu verfolgen ist.

Von entscheidender Bedeutung waren die Untersuchungen von O. Kahler: *Ueber die Veränderungen, welche sich im Rückenmark in Folge einer geringgradigen Compression entwickeln, nebst einem die se-*



cundäre Degeneration im Rückenmark des Hundes betreffenden Anhang. (Zeitschrift f. Heilkunde, 1882.) Die Experimente, welche Kahler an Hunden anstellte, indem er eine erstarrende Substanz in den Wirbelcanal goss, welche die Wurzeln comprimirt und nach längerer Zeit (5 Wochen und mehr) aufsteigende Degeneration erzeugt hatte, stehen mit dem von Schiefferdecker und Singer gefundenen Ergebnisse ganz im Einklange, so dass wir sie nicht im Einzelnen mittheilen wollen. Die Resultate lassen sich, sagt Kahler, für die Förderung unserer Erkenntniss des Fasernverlaufes in den hinteren Strängen des Rückenmarks verwerthen. „Bis vor Kurzem hatte sich das zur Entscheidung der Frage über die directe Betheiligung der hinteren Wurzeln an dem Aufbau der Hinterstränge beigebrachte Material auf die bekannten Beobachtungen am Menschen über die aufsteigende secundäre Degeneration bei Compression der Cauda equina und auf Meyser's in gewissem Sinne negative Befunde beschränkt. Erst Singer's verdienstvolle Arbeit enthält neue wichtige Thatsachen.“ (Kahler scheint die wichtige Arbeit von Schiefferdecker übersehen zu haben.) Kahler vervollständigt die Befunde Singer's. „Für den Faserverlauf in den Hintersträngen ergiebt sich die Thatsache einer früher kaum geahnten Regelmässigkeit der Vertheilung auf dem Querschnitt aller direct zur Med. oblg. aufsteigenden hinteren Wurzelfasern. Je tiefer sie herkommen, desto näher dem hinteren Rande des Sept. med. sind die aufsteigenden Fasern gelagert. Die aufsteigenden Fasern bilden aber nur einen kleinen Theil der eintretenden hinteren Wurzelfasern und von diesen gelangt wahrscheinlich wieder nur ein kleiner Theil in die Hinterstrangkerne.“ [1])

Nun schliesst sich die Arbeit von Singer und Münzer an: *Beiträge zur Anatomie des Centralnervensystems, insbesondere des Rückenmarks.* Denkschrift der k. Akademie der Wissenschaften, Bd. 57. Sie nahmen an, dass die hinteren Wurzeln sich bei ihrem Eintritt in das Rückenmark in 3 Bündel theilen: a) die kurzen Fasern treten direct in das Hinternhorn, an zwei Orten — an der Spitze und auch am inneren Rande des Horns — und setzen sich bis in das Vorderhorn fort; b) ein zweiter Theil (mittlere Fasern) steigt im Hinterstrang auf und tritt mehr und mehr nach innen, indem sie immer geringer werden, denn sie erschöpfen sich successive; c) die dritte Partie sind lange Fasern, welche zuerst die mittleren Fasern begleiten, dann sie verlassen und bis zum Bulbus aufsteigen. Diese bilden die Goll'schen Stränge. Nach Kahler, Singer und Münzer sind es jedoch nur die langen Fasern der mittleren unteren Partie des Rückenmarkes,

1) Vergl. die Zeichnungen der am Schluss dieser Arbeit beigegebenen Tafel Fig. 1. (I., II., III.), welche dem Lehrbuch der Gewebelehre von Toldt, S. 204 entnommen sind.



welche zur Bildung des Goll'schen Stranges beitragen. Die langen Fasern der oberen Wurzeln bleiben im Burdach'schen Strange und endigen im Kern dieses Stranges.

Von wesentlicher Bedeutung ist die Beobachtung von Pfeiffer aus der Lichtheim'schen Klinik: *Zwei Fälle von Lähmung der unteren Wurzeln des Plexus brachialis (Klumpke'sche Lähmung).* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. 1891. I. Verfasser konnte die von der atrophischen hinteren Wurzel ausgehende Degeneration im Hinterstrange derselben Seite mit grosser Genauigkeit verfolgen. Die Zeichnungen geben ein sehr anschauliches Bild von der Degeneration, welche der Einstrahlung dieser Wurzeln entspricht, sie zeigen, wie dieselbe zuerst an der Innenseite des Hinterhorns eintritt, dann mehr und mehr nach innen gedrängt wird, bis sie den äusseren Rand des Goll'schen Keilstranges erreicht.

Auch die Experimente von H. Tooth *(On the relations of the posterior root to the posterior horn in the medulla, and cord.* 1892, Decbr.) stimmen mit den schon angeführten Untersuchungen überein. Von den Schlussätzen sei der 7. hervorgehoben: „Es ist bis jetzt noch keine experimentelle Methode gefunden worden, welche es ermöglicht, die verschiedenen Arten der Gefühlseindrücke zu unterscheiden, wie sie durch die genannten Fasergruppen in das Mark eintreten."

Als der letzte sehr vollständige Beitrag zu unserm Gegenstand ist die in der Revue de Médécine, XIII., 1893, No. 24, p. 290—313, erschienene Abhandlung von J. Sottas zu nennen: *Contribution à l'étude des dégénerescences de la môelle, consécutives aux lésions des racines postérieures.* Verfasser giebt eine sehr vollständige, kritisch historisch geordnete Uebersicht über die Literatur dieses Themas, welche noch vollständiger ist als die, welche ich obenstehend gegeben habe, indessen habe ich geglaubt, einige Arbeiten, welche mir für meine Zwecke weniger wichtig schienen, übergehen zu sollen. Sottas stellt den bemerkenswerthen Satz auf: „Es ist gegenwärtig erwiesen, dass der grösste Theil der Fasern des Hinterstranges ihm nicht eigen angehören, sondern vielmehr dem System der Spinalganglien. Die mikroskopischen Untersuchungen von W. His, Balfour, M. Duval haben ergeben, dass die Nervenplatte beim Embryo sich in 3 Segmente theilt, d. h. ein mittleres, welches die motorischen Zellen, und zwei seitliche, welche die Ganglienkette des grossen Sympathicus bilden. Die hinteren Wurzeln entstehen aus den Spinalganglien und haben in ihnen ihr trophisches Centrum (Waller). Nach diesem Gesetze muss jede destructive Läsion der Wurzeln sich auf ihren intramedullären Verlauf fortsetzen. Diese Voraussetzung wird bewiesen sowohl durch anatomische Untersuchungen, wie durch Experimente an Thieren.

Bezüglich der Tabes bemerkt Sottas etwas vorsichtig: „Ohne über die wahre Natur und den Ausgangspunkt der anatomischen Läsion bei



Tabes etwas zu präjudiciren, so ist doch heutzutage der constante Parallelismus zwischen der Alteration der hinteren Wurzeln und der der hinteren Rückenmarksstränge eine anerkannte Thatsache. Es besteht eine deutliche Proportionalität zwischen der Ausdehnung und Intensität der Rückenmarksdegeneration einerseits und der Zahl der degenerirten Wurzeln, sowie der Intensität ihrer Degeneration. Kurz, bei der Tabes verhält sich die Sclerose des Rückenmarks so, als sei sie die Folge einer Läsion der hinteren Wurzeln (im Lendentheil). Weiter nach oben zu findet man immer weniger kranke hintere Wurzeln, während eine grössere Zahl gesunder Wurzeln in dem Wurzelgrunde erscheinen. Dem entsprechend ist die normale Beschaffenheit des Burdach'schen Stranges in der Halsgegend; das Dreieck der Degeneration verdünnt sich nach dem Goll'schen Strange zu.

Die eigenen Beobachtungen von Sottas entsprechen durchaus den von Kahler, Pfeiffer, Singer und Münzer erhobenen Resultaten.

Die Schlussätze von Sottas sind folgende:

1. Bestätigung des von Kahler aufgestellten Gesetzes, dass auf einem Querschnitt in der oberen Halsgegend des Rückenmarks die langen Fasern der verschiedenen Etagen des Rückenmarks Dreiecke bilden, eines auf das andere eingeschoben. Der kleinste Triangel ist am hinteren Ende der mittleren Furche durch die Sacralnerven gebildet, der grösste — gleichzeitig der äusserste — durch die Cervicalnerven.

2. Der Goll'sche Strang besitzt eine gewisse Autonomie.

3. Die Fälle von Pfeiffer, Sottas u. A. scheinen zu beweisen, dass die langen Fasern der oberen Rückenmarkspartien nach aussen an der Verlängerung des Septum intermedium, also auch nach aussen an den Goll'schen Strängen placirt sind. Sie würden also noch im Burdach'schen Strange liegen und im Kerne dieses Stranges, im Bulbus sich auflösen.

4. Immer bleibt ein kleiner Buckel hinter der hinteren Commissur bestehen, welcher aus Anastomosenfasern zwischen den verschiedenen Etagen der grauen Substanz gebildet zu sein scheint. —

Was die Redlich'sche Arbeit betrifft, so liegt ihr Schwerpunkt in der Verwerthung der anatomischen Untersuchungen auf die pathologische Anatomie der Tabes. In dieser Beziehung zieht Redlich die ersten genügenden Folgerungen. Wir werden die Arbeit weiter unten noch in Betracht ziehen.

Es sei hinzugefügt, dass die Resultate dieser Untersuchungen über die Faserung der Hinterstränge anerkannt und in die Lehrbücher der Anatomie und Histologie von Kölliker, Toldt aufgenommen sind. Sie erhalten ihre Bestätigung und ihre vollständige Bedeutung jedoch erst, wenn man sie mit den neuesten epochemachenden Entdeckungen über den Bau des Nervensystems in Zusammenhang bringt, welche wir den ausgezeich-

neten Forschern, namentlich Golgi, S. Ramón y Cajàl und v. Kölliker zu danken haben. Hiernach müssen wir uns jede, centrale sowie periphere Nervenfaser als die Fortsetzung des Ausläufers einer Ganglienzelle vorstellen. Die Ganglienzelle beherrscht die Thätigkeit und die Ernährung ihrer Ausläufer, sie ist also ihr functionelles und trophisches Centrum, entsprechend dem Waller'schen Gesetze. Die von der Zelle abgetrennte Nervenfaser degenerirt. Nun aber endigt jede Nervenfaser in dem der Ganglienzelle abgekehrten Ende in ein verzweigtes Gebilde (Endbäumchen): diese 5 Elemente, i. e. die Ganglienzelle mit ihren Ausläufern und Endbäumchen bilden eine histologische Einheit, welche als Neure oder Neuron (Waldeyer) bezeichnet wird.

Ein solches Neuron steht mit dem benachbarten nur durch Contact in Verbindung, ohne mit ihm zu communiciren, so dass die Endverbreitung der Fasern aus den hinteren Wurzeln, welche in die graue Substanz des Rückenmarks eintreten, nicht mit den Ausläufern der motorischen Ganglienzellen communiciren, sondern nur an sie herantreten und auf solche Weise die Reflexe vermitteln.

Somit bilden die Ganglienzellen der Spinalganglien mit den beiden, einerseits nach der Peripherie abgehenden Nervenfasern, andererseits den als hintere Wurzelfasern in das Rückenmark eintretenden und in den Hintersträngen bis zur Medulla oblongata aufsteigenden Fasern ein Neuron.

Die Nervenpathologie wird mit diesen ebenso wichtigen wie interessanten Thatsachen zu rechnen und an Stelle der Fasersysteme die Systeme der Neurone zu setzen haben. Der Bezirk der tabischen Degeneration entspricht der Verbreitung der von den Zellen der Spinalganglien beherrschten Neuronen, durch die hinteren Wurzeln und die spinalen Hinterstränge bis zu den zarten Strängen aufsteigend.[1])

Die embryologischen Untersuchungen von W. His stehen mit dieser Auffassung vollkommen im Einklange. Die Entwicklungsgeschichte erweist die vollständige Abhängigkeit der hinteren Rückenmarksstränge von den Spinalganglien und den aus ihnen hervorgehenden hinteren Wurzeln. Die Zellen der Spinalganglien erscheinen als die trophischen Centren für die hinteren Wurzeln und deren weitere Ausstrahlungen. Dies Resultat hatte bereits Waller aus seinen klassischen Untersuchungen gezogen. Nach Durchtrennung der hinteren Wurzeln zwischen Spinalganglien und Rückenmark degenerirte das abgetrennte Stück der Wurzel und deren Fortsetzung in die Hinterstränge, während das mit den Ganglien zusammenhängende Stück intact blieb. Auch die peripher gelegenen sensiblen Nerven degeneriren in gleicher Weise.

1) Ich beziehe mich mit diesen Auseinandersetzungen auf einen von Herrn Dr. Goldscheider kürzlich am 15. Februar im Verein der Charité-Aerzte gehaltenen Vortrag: Ueber die Lehre von den trophischen Centren, und dessen Fortsetzung Berliner klin. Wochenschrift. 1894. 18 u. 19.

II.

Der zweite Theil der Beweise für die in Rede stehende Theorie der Tabes liegt nun darin, dass erwiesen werden kann: die Verbreitung des anatomischen Processes bei der Tabes im Rückenmark ist eine solche, dass sie sich am besten erklärt durch die Annahme, als sei sie die Folge einer Läsion der hinteren Wurzeln.

Dieser Beweis ergiebt sich aus der Thatsache, dass die hinteren Wurzeln bei dem Processe der Tabes regelmässig mitbetheiligt sind und dass die Verbreitung und Intensität ihrer Degeneration proportional ist der intramedullären Degeneration. Diese wichtige Thatsache ist von mir zuerst erkannt und gewürdigt worden und zwar bereits im Jahre 1863. Dies geht hervor aus folgenden Stellen:

S. 135: „Die hinteren Wurzeln zeigen höchst wahrscheinlich constant eine ähnliche Veränderung, wie die hinteren Stränge";

und S. 136: „Jedenfalls ist das Bestehen einer Degeneration der hinteren Stränge ohne alle Betheiligung der hinteren Wurzeln nicht als erwiesen anzusehen."

„Die Degeneration der hinteren Wurzeln hält mit den Hintersträngen im Allgemeinen gleichen Schritt. Sie erstreckt sich meist, wie diese, durch die ganze Länge des Rückenmarks und nimmt ebenfalls in den meisten Fällen von unten nach oben an Intensität ab."

Diese aus meinen Untersuchungen entnommenen Sätze sind in der Folge vielfach bestritten worden, finden aber in den eben berichteten neueren Untersuchungen ihre Bestätigung.

Redlich, l. c. S. 30, sagt: „Die Tabes beginnt nicht in der Weise, dass zunächst nur ein Theil der Wurzelzone ergriffen wird, sondern vielmehr in der Art, dass in einer beschränkten Partie des Rückenmarks das ganze Wurzelgebiet im engeren Sinne, wenn auch schwach, degenerirt. Der weitere Fortschritt besteht darin, dass immer neue Segmente befallen werden, andererseits die bereits ergriffenen intensiver." S. 78: „Die Tabes lässt sich also mit den gewöhnlichen Systemerkrankungen durchaus nicht ganz in Parallele stellen. Man definire sie als das, was sie wirklich ist, nämlich eine Degeneration der intramedullären hinteren Wurzelfasern. Diese Auffassung stimmt mit der von Leyden in seiner ersten Arbeit vertretenen Anschauung überein, welche er später auch gegen Strümpell vertritt."

Die bezüglichen Aeusserungen der Herren Pierre-Marie und Déjérine, welche mit den Anschauungen Redlich's völlig übereinstimmen, habe ich bereits im ersten Vortrage angeführt und kann hier darauf verweisen.

Ein wichtiger Punkt, welcher für diese Anschauungen in's Gewicht fällt, sind die Fälle von Tabes incipiens. Ich habe gezeigt, dass die allgemein acceptirte Anschauung von Pierret nur zum Theil richtig



beobachtet war und zu unrichtigen Folgerungen geführt hatte. In der That stimmen seine Angaben nicht mit dem Verlauf der hinteren Wurzeln überein, noch ist die Ausbreitung der Degeneration in den hinteren Strängen darauf bezogen. Ich habe auf meine eigenen früheren Beobachtungen über die Localisation der Tabes incipiens hingewiesen und eine andere Beobachtung (Fig. 2. a. b.) hinzugefügt. Hier schliesst sich die beginnende tabische Degeneration dem Eintritt der hinteren Wurzeln an.

Ebenso wichtig ist das Verhalten des anatomischen Processes in den Fällen von Tabes d. cervicalis, d. h. denjenigen Fällen, wo der Process sich ausschliesslich oder vorherrschend im Cervicaltheile des Rückenmarks etablirt hat (übrigens entsprechend den bei Lebzeiten beobachteten Syptomen). Der Befund im Rückenmarke dieser Fälle ist ein ganz eigenartiger, welcher nur durch die Kenntniss von der Verbreitung der hinteren Wurzelfasern im Rückenmark (wie es oben dargestellt ist) verständlich wird. In diesen Fällen, wo der Dorsaltheil intact oder doch nur wenig betheiligt ist, bleiben die Goll'schen Stränge frei oder zeigen eine verhältnissmässig geringe Betheiligung. Dagegen sind im Halstheil die Burdach'schen Stränge stark degenerirt (Fig. 3. b): weiter nach oben werden die degenerirten Gebiete des Burdach'schen Stranges durch die Einstrahlung gesunder hinteren Wurzeln abgedrängt und wir sehen im oberen Halstheil das merkwürdige Bild (Fig. 3. a), wo die Wurzelgebiete (bandelettes externes) frei sind, dagegen ein breiter Degenerationsstreifen dem Aussenrande der Goll'schen Stränge aufliegt, während nur ein Theil des Goll'schen Stranges neben der Mittellinie einen relativ kleinen Keil von Degeneration zeigt, entsprechend den langen vom Lendentheil aufsteigenden degenerirten Fasern. Die Bedeutung dieses Befundes, welcher mit der Anschauung von Pierret und Charcot, und ebenso mit dem Schema der System-Erkrankungen im directen Widerspruche steht, ist sowohl von Redlich wie von Pierre Marie und Déjérine anerkannt. Redlich bringt mehrere eigene Beobachtungen dieser Etablirung von Tabes cervicalis bei. Déjérine explicirt ausführlich die Bedeutung derselben.

Ich selbst glaube der Erste gewesen zu sein, welcher eine solche Beobachtung gemacht und richtig gewürdigt hat. Sie ist in meiner „Klinik der Rückenmarkskrankheiten" niedergelegt, und die beigegebenen Zeichnungen (Fig. 2. a u. b) genügen für sich, um zu beweisen, dass ich sie richtig gewürdigt und richtig gedeutet habe, obgleich die Verbreitung der Wurzelfasern im Rückenmark zu jener Zeit noch nicht mit der gleichen Präcision erkannt war, wie heutzutage. Im Jahre 1888 demonstrirte Herr Prof. Martius, damals Assistent der 2. med. Klinik, die Präparate eines Falles von Tabes cervicalis. Der Kranke, bis zu seinem 53. Jahre gesund, hatte, wie viele andere Tabiker, niemals an Lues gelitten, war

vor 3 Jahren, bald nach einem überstandenen Typhus an den ersten Symptomen der Tabes erkrankt: dieselben zeigten sich vorzüglich in Händen und Fingerspitzen; Pupillenstarre, kein atactischer Gang. Patient starb in Folge einer primären Pneumonie." Die von Herrn M. angefertigten Präparate boten, wie die Zeichnungen (Deutsche med. Wochenschr. 1888, S. 163, No. 9) erweisen, eine Anordnung des Processes, wie es meinem Falle und den späteren Beobachtungen von Redlich, Déjérine u. A. entspricht. Herr Martius beruft sich zur Deutung dieser Verbreitung auf die Untersuchungen von Kahler, von Singer, von Fr. Schultze, citirt auch meine in der Klinik der Rückenmarkskrankheiten niedergelegte Beobachtung und hebt hervor, „dass diese eigenthümliche Bildung des pathologischen Processes in ungezwungener Weise nicht im systematischen Sinne von Strumpell, sondern nur in dem regionären Sinne von Herrn Leyden sich auffassen lässt."

III.

Was endlich die Betheiligung der Spinalganglien an dem pathologischen Process der Tabes betrifft, so sind schon frühzeitig Untersuchungen an denselben angestellt, indessen erst in ganz jüngster Zeit ist man zu einigermassen genügenden Resultaten gekommen.

In meiner Monographie habe ich den Spinalganglien insoweit Aufmerksamkeit geschenkt, als ich S. 148 sagte: „Dr. Luys fand an den Spinalganglien ganz ähnliche Zustände, sie scheinen atrophisch, ihre Kapsel verdickt, auf dem Schnitt die Ganglienzellen geschrumpft und stark pigmentirt, die Nervenfasern atrophisch." — Spätere Untersuchungen ergaben zunächst nur unsichere Resultate. Vulpian (*Note sur l'état des nerfs sensitifs des ganglions spinaux et du grand sympathique dans les cas de sclérose des cordons postérieurs de la moelle épinière.* Archives de physiolog. 1868. p. 128—158.) zeigt, dass die hinteren Wurzeln zwischen Ganglien und Rückenmark atrophisch waren, in den Spinalganglien selbst aber fand sich nichts Abnormes, ebenso wenig im Sympathicus. C. Westphal, indem er über diese Arbeit referirt, bestätigt die Befunde. Auch die Untersuchungen von Pierret, Arndt blieben negativ, die von Oppenheim waren nicht entscheidend.

Erst neuerdings ist Wollenberg (*Untersuchungen über das Verhalten der Spinalganglien bei Tabes dors.* Archiv für Psych. u. Nervenkrankheiten, 1892, Bd. XXIV.) zu positiven Resultaten gekommen. In 17 Fällen von Tabes aus den verschiedensten Stadien wurden nicht nur die Nervenfasern der Spinalganglien, welche aus den hinteren Wurzeln entstammen, sondern auch das interstitielle Bindegewebe und die Ganglienzellen selbst pathologisch verändert gefunden.

Diese Ergebnisse kann ich nach Untersuchungen, die Herr Goldscheider gemacht, aber noch nicht publicirt hat, bestätigen.



Aus der bisherigen Darstellung ergeben sich die Beweise, auf welchen die neuerdings von Déjérine aufgestellte Theorie von der pathologischen Anatomie der Tabes basirt. Ich habe gleichzeitig nachgewiesen, dass es dieselbe Anschauung ist, welche ich im Jahre 1863 aufgestellt und begründet habe. In nuce habe ich schon den wesentlichen Theil der Beweise beigebracht und zwar namentlich die constante und proportionale Betheiligung der hinteren Wurzeln, etwas später die eigenthümliche Felderung des anatomischen Processes bei der Tabes cervicalis, sowie Beobachtungen über die ersten Anfänge des tabischen Processes im Rückenmark. Von wesentlicher, ja fast entscheidender Bedeutung sind aber die Untersuchungen über den Aufbau der Hinterstränge aus den hinteren Wurzeln geworden, Untersuchungen theils experimenteller, theils pathologisch-anatomischer Art, welche in den Jahren 1876 bis zur Zeit geliefert und nunmehr ein abgeschlossenes Beweismaterial gegeben haben.

So weit reicht auch heute nur das Thatsächliche. Dies kann so ausgedrückt werden, dass die Anordnung und Ausbreitung, der Beginn sowie das Fortschreiten des tabischen Processes verständlich und nur auf solche Weise verständlich wird, wenn man annimmt, dass derselbe von den hinteren Wurzeln ausgehend, sich nach dem Verlauf derselben durch die Hinterstränge verbreitet.

Nun aber müssen wir weiter gehen und fragen, wo liegt der Ausgangspunkt des Processes? Ich habe in meiner Monographie (1863) und den daran schliessenden Arbeiten diese Frage unbeantwortet gelassen und mich nur gegen die von W. Gull aufgestellte Ansicht gewandt, dass etwa eine Meningitis spinalis posterior der Ausgangspunkt sein könnte. Diese Ansicht hat überhaupt nur wenig Anhänger gefunden, obwohl sie auch in der Neuzeit nochmals schüchtern aufgetaucht ist. Sie wird widerlegt 1. dadurch, dass diese Meningitis im Anfange des Processes vermisst wird, 2. dass die Verbreitung des tabischen Processes eben nicht einer Meningitis entspricht, sondern den Einstrahlungen der hinteren Wurzeln in die hinteren Stränge sich anschliesst, und 3. dadurch, dass die Degeneration der hinteren Wurzeln bis in die Spinalganglien hineinreicht.

Als eine unmittelbare Folgerung meiner ersten Deduction wurde die Auffassung angesehen, dass der krankhafte Process an der Peripherie der sensiblen Nerven beginne und sich aufsteigend durch die hinteren Wurzeln auf das Rückenmark fortsetze. Diese Ansicht wurde mir von E. Cyon untergelegt. Ich musste, um mich gegen die von allen Seiten deutscher Neurologen anstürmenden Angriffe zu wehren, diese Folgerung desavouiren, die ich direct nirgends ausgesprochen hatte. Ich war nicht weiter gegangen, als ich mich auf thatsächlichem Boden bewegen konnte. Allein Cyon (1867) hatte nicht ganz Unrecht, wenn er sagte: „Ich (Cyon)



und viele andere Leser und Kritiker der Leyden'schen Schrift haben die Leyden'sche Theorie so verstanden, dass die Atrophie von den peripherischen Nerven ausgeht, sich dann durch die Wurzeln nach oben verbreitet und im Rückenmark die Fasern in der ihrer Function entsprechenden Richtung angreift." In der That hatte ich in meiner Monographie schon die ersten Untersuchungen peripherer Nerven mit positivem Ergebniss beigebracht, ich hatte auch das Verhalten der Spinalganglien erwähnt, endlich den Einfluss peripherer Schädlichkeiten (Kälte, Trauma) auf die Entstehung der Tabes gewürdigt.

Späterhin haben, wie ich an anderer Stelle entwickelte (Monopraphie über multiple Neuritis, — Artikel „Tabes" in Eulenburg's Realencyklopädie) C. Westphal und Déjérine die Betheiligung der peripheren (sensiblen und motorischen) Nerven in einer von der Rückenmarkslähmung unabhängigen Weise eingehend dargethan, und kürzlich sind hierzu von Goldscheider[1]) aus meiner Klinik nicht unwesentliche Beiträge geliefert worden.

Die Frage muss wieder in Fluss kommen, ob der Ausgangspunkt des tabischen Processes in den peripheren Nerven oder wo er sonst zu suchen ist.

Am eingehendsten hat diese Frage Herr Prof. Pierre-Marie behandelt. Er sagt: „Es heisst den Nervenfasern zu viel Ehre anthun, wenn man glaubt, dass sie selbstständig erkranken können. Sie erkranken nur, wenn das trophische Centrum, von welchem sie abhängig sind, erkrankt resp. zerstört ist, oder wenn sie von demselben getrennt werden. Die stricte Consequenz dieser Deduction, welche mit dem Experiment (Waller) und der Embryogenie im Einklange steht, ist die, dass der Ausgangspunkt des tabischen Processes in den Zellen der Spinalganglien zu suchen ist." Diese Consequenz hat Pierre-Marie in der That gezogen und nur hinzugefügt, dass auch einige Ganglien, als trophische Centren, an der Peripherie gelegen sein könnten.

Theoretisch muss man sich diesen Ausführungen von Pierre-Marie zunächst anschliessen.

Die Ganglienzellen sind die Beherrscher für die von ihnen ausgehenden Fortsätze, soweit das System der Neurone reicht, d. h. von der Peripherie bis nach der Medulla oblongata. Eine primäre tiefe Erkrankung der Ganglienzellen im Spinalganglion würde die tabische Degeneration vollkommen erklären, ebenso wie die Atrophie motorischer Ganglienzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarks die Muskelatrophie.

Indessen gegen eine solche Auffassung, welche den Ausgangspunkt

1) Ueber atrophische Lähmung bei Tabes dorsalis. Zeitschrift für klin. Med. 1891. Bd. XIX. S. 444—467.

der Tabes in die Zellen der Spinalganglien verlegt, ist doch mancherlei einzuwenden, vor allen Dingen, dass die Degeneration der spinalen Ganglienzellen im Vergleich zu der hochgradigen Degeneration der Wurzelfasern und der Entartung der hinteren Rückenmarkstränge, wenigstens soweit die bisher vorliegenden Untersuchungen reichen, geringfügig erscheint (Wollenberg); ferner, dass eine Krankheitsursache, welche nur die Zellen der Spinalganglien ergreift und zwar in so grosser Ausdehnung, sich pathogenetisch kaum verstehen lässt. Die Spinalganglien liegen so geschützt, sie sind jedes für sich so selbstständig, von jedem zweiten unabhängig, dass sich schwer verstehen lässt, wie sie gemeinsam in so grosser Ausdehnung progressiv erkranken können.

Für die ärztliche Vorstellung ist es viel plausibler, den Ausgangspunkt der Erkrankung an der Peripherie zu suchen. Denn hier werden die Nerven vielfachen Schädlichkeiten ausgesetzt. Die Schwankungen der Temperatur (Erkältung), der Nässe (Durchfeuchtung), sowie traumatische Einflüsse treffen die peripherischen Nervenendigungen leicht und häufig, und dürften eher geeignet sein, begreiflich zu machen, dass ein krankhafter destructiver Process sich entwickeln und progressiv fortschreiten könne. Nun scheint der Umstand, dass es gelungen ist, an den peripheren Nerven bei Tabes degenerative Vorgänge nachzuweisen, einer solchen Auffassung sehr günstig zu sein, — aber hierfür ist noch eine andere Deutung möglich. Denn nach dem Waller'schen Gesetze werden, wenn die spinalen Ganglienzellen erkrankt sind, nicht nur die aufsteigenden Wurzelfasern bis zur Medulla oblongata aufwärts degeneriren, sondern ebenso die nach der Peripherie strebenden Nervenfasern. Es dürfte also nicht überraschen, wenn diese in Folge eines Processes in den Spinalganglien degenerirt gefunden werden.

Dennoch ist es wahrscheinlich, dass ein grosser Theil der peripheren Nervenerkrankungen selbstständig auftritt, d. i. eine Art degenerativer Neuritis ist, nicht eine blosse von den Zellen der Spinalganglien abhängige Degeneration darstellt. Hierfür sprechen die Untersuchungen von Déjérine, welcher fand, dass die periphere Nervendegeneration bei Tabes hinsichtlich ihrer Verbreitung mehrfach von dem medullären Processe unabhängig zu sein scheint. Besonders aber fällt das gleichzeitige Vorkommen motorischer Nervendegenerationen bei Tabes ins Gewicht, welche anatomisch ganz denselben Charakter tragen, wie die Degeneration sensibler Nerven, und welche doch nicht rein trophischer Natur sein können, da die motorischen Ganglienzellen intact bleiben: wenn aber die motorischen peripheren Nerven bei Tabes primär, d. h. unabhängig von ihren Ganglienzellen erkranken können, so ist auch gegen die Annahme, dass die Degeneration der sensiblen peripheren Nerven eine selbstständige (primäre) ist, nichts einzuwenden. Diese Verhältnisse sind nament-



lich in der oben citirten Abhandlung von Goldscheider (Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. XIX.) eingehend abgehandelt worden.

Die Annahme einer Entstehung des tabischen Processes von der Peripherie aus, hat also immerhin viel für sich und ich kann nicht leugnen, dass ich mich dieser Auffassung gern zuneige.

Es bleibt doch noch eine Schwierigkeit übrig. Wir wissen, dass periphere Processe an den sensiblen Nerven in der Regel nicht auf das Rückenmark übergreifen, sondern auf die peripheren Zonen beschränkt bleiben. Nach dem Waller'schen Gesetze besteht auch kein Grund, dass periphere Krankheitsprocesse (des einen oder des anderen Nervenfortsatzes der Spinalganglienzellen) auf diese Ganglienzellen übergreifen sollten. Im Allgemeinen ist die Annahme berechtigt, dass die Ganglienzelle eine unüberwindliche Grenze der Degeneration bildet, dass also die Degeneration eines Zellenfortsatzes sich wohl bis zur Ganglienzelle erstrecken kann, aber kein Grund vorliegt, welcher eine Ueberschreitung gestattet. Wie liesse es sich nun erklären, dass diese Regel eine Ausnahme erleidet, und dass die tabische Degeneration (gelegentlich) von den peripheren Nerven auf das Spinalganglion oder auf die spinalen Wurzeln und deren Verbreitungen im Rückenmark übergreifen könnte?

Herr Marinesco[1]) hat eine ingeniöse Hypothese aufgestellt, welche die vorgetragenen Schwierigkeiten zu lösen im Stande wäre. Er meint, dass zwar die Unabhängigkeit der Ganglienzellen von den peripheren Fasern die Regel sei, dass diese aber doch auf die Dauer der von der Peripherie ausgehenden Erregungen nicht entbehren könne. Wenn diese Erregungen dauernd fortfallen, so stellt sich allmälig eine Inactivitätsatrophie der Zelle ein, welche es gestattet, dass der atrophirende Process, welcher von dem peripheren Fortsatz ausgeht, das Gebiet der Ganglienzelle überschreitet und auf den zweiten, zum Rückenmark aufstrebenden Fortsatz übergreift.

Diese an sich nicht unwahrscheinliche Hypothese wäre geeignet, die eigenthümliche Verbreitung des tabischen Processes aus einer peripheren Neuritis erklärlich zu machen. Die Voraussetzung wäre eben der chronische Process.

Mag man nun den Ausgangspunkt des tabischen Processes in der Endverbreitung des sensiblen Nervenfortsatzes — oder in der spinalen Ganglienzelle suchen — jedenfalls bleibt es höchst bemerkenswerth, dass er eine so scharfe Beschränkung auf die von den spinalen Ganglienzellen beherrschten Neurone einhält. Die ausgedehnte Anlage des Processes in seiner peripheren Verbreitung erscheint mir weniger auffällig, da sie sich in sehr

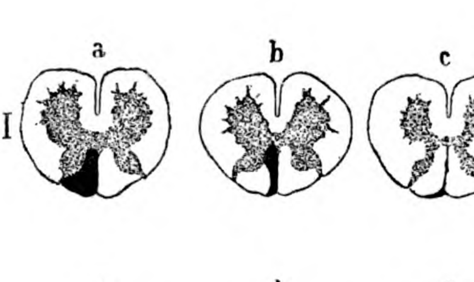
1) Ueber Veränderungen der Nerven und des Rückenmarkes nach Amputationen; ein Beitrag zur Nerventrophik. Neurologisches Centralblatt. 1892. S. 463.

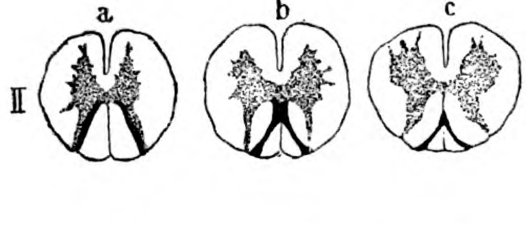


ähnlicher Weise bei der acuten und subacuten Neuritis wiederfindet. Der tabische Process aber ist an sich chronisch und progressiv, in seinem ganzen Wesen so eigenartig, dass er sich, wie Cruveilhier sagt, mit keinem andern vergleichen lässt. Ich kann es daher nur für eine willkürliche Annahme erklären, wenn man diesen so eigenthümlichen Process mit der Syphilis in Zusammenhang bringen will. Die pathologische Anatomie der Syphilis zeigt Nichts, auch nur entfernt Aehnliches. Der Vergleich mit den Lähmungen nach Diphtherie hinkt ebenso sehr wie der mit der amyloiden Degeneration nach Syphilis. Dass ein berühmter Syphilidologe, wie Herr Fournier, nur solche Fälle von Tabes sieht, welche syphilitische Antecedentien bieten, kann, wie Herr G. Lewin vollkommen mit Recht bemerkte, gar nichts beweisen.

Wir besitzen bisher keine plausible Theorie für die progressiven degenerativen Processe des Nervensystems und müssen uns vor der Hand damit begnügen, sie eben als besondere, eigenartige Processe zu betrachten.

Fig. 1.





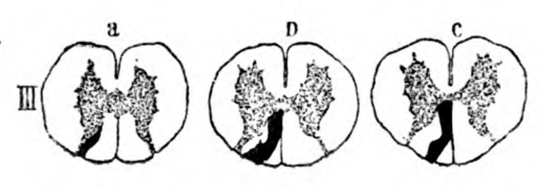


Fig. 2.

a.

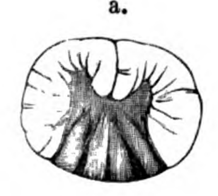


b.

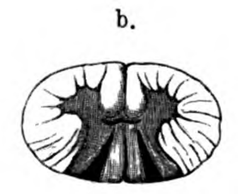


Fig. 3.

a.



b.



Erklärung der Abbildungen auf S. 202.

Fig. I.

Aufsteigende secundäre Degeneration in den Hintersträngen des Rückenmarkes von Hunden nach Durchtrennung hinterer Nervenwurzeln (nach Toldt, Lehrbuch der Gewebelehre. 3. Aufl. S. 206).

I. Nach Durchtrennung der hinteren Wurzeln vom 2. Sacralnerven bis zum 6. Lendennerven (Singer).
   a) Querschnitt in der Höhe des 6. Lendennerven.
   b) Querschnitt in der Höhe des 4. Lendennerven.
   c) Querschnitt aus dem mittleren Halsmark.

II. Nach Durchtrennung der hinteren Wurzeln des 11. und 12. Brustnerven (Singer).
   a) Querschnitt in der Höhe des 12. Brustnerven.
   b) Querschnitt in der Höhe des 3. Brustnerven.
   c) Querschnitt aus dem mittleren Halsmark.

III. Nach Degeneration der hinteren Wurzeln des 2. Brustnerven bis 5. Halsnerven (Kahler).
   a) Querschnitt in der Höhe des 1. Brustnerven.
   b) Querschnitt in der Höhe des 6. Halsnerven.
   c) Querschnitt in der Höhe des 1. Halsnerven.

Fig. 2.

Degeneration der hinteren Stränge des Rückenmarkes eines Falles von Tabes incipiens:

a) Oberer Halstheil: die Degeneration ist auf die Grenzen zwischen Burdach-schen und Goll'schen Strängen beschränkt.

b) Tieferer Halstheil: Degeneration der gleichen Zone der Hinterstränge, gleichzeitig Degeneration der eintretenden Wurzeln r. p.

Fig 3.

Degenerationsverhältnisse eines Falles von vorgeschrittener Tabes cervicalis (aus meiner „Klinik der Rückenmarkskrankheiten". 1876. II. Th. 2. Abth. Taf. IIa. Fig. 2b. a. b. c.).

a) Oberer Halstheil: man sieht die eigenthümliche Vertheilung der Degeneration an den Hintersträngen. Die äussere Wurzelzone ist frei, dann folgt medianwärts eine Degenerationszone, an der Grenze von den Burdach-schen und Goll'schen Strängen. Die Goll'schen Stränge sind bis auf einen kleinen medialen, an der hinteren Peripherie gelegenen Degenerationskeil frei.

b) Halsanschwellung: hier betrifft die Degeneration die Burdach'schen Stränge bis zum Eintritt der hinteren Wurzeln. Die Goll'schen Stränge sind fast gänzlich frei, ein kleiner medianer Degenerationskeil ist angedeutet.



XI.

(Aus dem städtischen Augusta-Hospital in Köln.)

Beitrag zur Kenntniss der quantitativen Zusammensetzung des Menschenblutes unter pathologischen Verhältnissen.

Von

Dr. **H. Wendelstadt** und Dr. **L. Bleibtreu.**

Unter den neueren, quantitativen analytischen Methoden hat in der physiologischen Chemie wohl keine eine so ausgedehnte und fruchtbringende Anwendung gefunden wie die Kjeldahl'sche Stickstoffbestimmungsmethode. Die überraschende Genauigkeit, die Möglichkeit mit verhältnissmässig geringen Quantitäten in kurzer Zeit eine grosse Anzahl Analysen auszuführen, hat ihr besonders einen grossen Werth bei Stoffwechseluntersuchungen verschafft, und in fast allen neueren Untersuchungen sind die Werthe der Stickstoffbilanz der Ein- und Ausgaben auf die Kjeldahl'sche Methode begründet.

Die grossen Vortheile, welche die Methode Kjeldahl's bot, gab dem einen von uns im Jahre 1890 Veranlassung, in Gemeinschaft mit Max Bleibtreu die Anwendung derselben auch auf das Blut auszudehnen und die Resultate dieser experimentellen Studien, die auf Veranlassung von Herrn Geheimrath Pflüger im Bonner physiologischen Institut ausgeführt wurden, sind im 51. Band von Pflüger's Archiv niedergelegt. Durch diese Arbeit, welche den Titel „Eine Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut" trägt, wurden folgende Angaben über die Zusammensetzung des Blutes ermöglicht:

I. Der Gesammtstickstoffgehalt des nicht defibrinirten Blutes in einer Volumeinheit. Dieser Werth lässt sich unter der Annahme, dass fast aller Stickstoff im Blut in der Form von Eiweiss (Hämoglobin ebenfalls als Eiweiss betrachtet) enthalten ist, durch die Multiplication mit dem Factor 6,25 dazu benutzen, den ungefähren Eiweissgehalt des Blutes anzugeben.



II. Der Gesammtstickstoff- resp. Eiweissgehalt des defibrinirten Blutes.

III. Der Gesammtstickstoff- resp. Eiweissgehalt des Blutplasmas.

IV. Der Gesammtstickstoff- resp. Eiweissgehalt des Serums.

V. Für das defibrinirte Blut die Angabe, wie gross in einer Volumeinheit Blut das Volum des Serums und wie gross das der körperlichen Elemente ist.

VI. Wie viel Gramm Stickstoff resp. Eiweiss in 100 ccm defibrinirten Blutes enthalten sind: a) im Serum, b) in den Blutkörperchen.

VII. Der Procentgehalt der Blutkörperchensubstanz an Stickstoff resp. an Eiweiss.

VIII. Das specifische Gewicht der Blutkörperchensubstanz.

Das Hauptgewicht wurde in der erwähnten Abhandlung auf die Ausarbeitung einer genauen und einfachen Methode der Volumbestimmung des Serums resp. der körperlichen Elemente in einer Raumeinheit Blut gelegt, weil dieselbe die Grundlage der Untersuchungen über die quantitative Zusammensetzung des Blutes unter allen Umständen bilden muss. Die bisher gebräuchlichen Methoden zur Feststellung dieses Zahlenverhältnisses entsprachen aber nicht den gewünschten Anforderungen, da dieselben zum Theil in ihrer Ausführung zu umständlich, zum Theil auch mit wirklichen Fehlern behaftet waren. Für das defibrinirte Blut ist es, wie gesagt, geglückt, derartige Methoden ausfindig zu machen, von denen die beste ebenfalls auf der Anwendung der Kjeldahl'schen Methode beruht.

Ohne auf das Princip der Methode der Volumbestimmung hier nochmals näher einzugehen, möge an dieser Stelle nur erwähnt werden, dass man 2 oder mehrere Portionen Blut in bestimmten Verhältnissen mit 0,6 pCt. Kochsalzlösung versetzt und nach dem Absetzen der Körperchen in der klaren abgehobenen Flüssigkeit den Stickstoffgehalt bestimmt. Aus der Vergleichung der Stickstoffgehalte mehrerer solcher Mischungen untereinander oder auch mit dem Stickstoffgehalt des Serums erhält man in der Formel

$$x(n_1 - n_2) = n_2 \frac{s_2}{b_2} - n_1 \frac{s_1}{b_1}$$

den mathematischen Ausdruck für das Volum des Serums in einem Cubikcentimeter Blutes, worin n_1 und n_2 den Stickstoffgehalt der Mischungen in gleichen Volumina, s_1 und s_2 die Volumina der 0,6 proc. Kochsalzlösung und b_1 und b_2 die Volumina des zur Mischung gebrauchten Blutes bedeuten. Bei der Vergleichung mit dem Serum vereinfacht sich die Formel in folgender Weise:

$$x(n_0 - n_1) = \frac{s_1}{b_1} n_1$$



(n_0 = Stickstoffgehalt des Serums). Erwähnt sei nur noch, dass die durchaus unberechtigten Angriffe, die neuerdings von Hamburger[1]) gegen diese Methode erhoben wurden, jüngst von Max Bleibtreu[2]) widerlegt worden sind.

Die Methode wurde zunächst beim Pferdeblut erprobt, und ergaben sich hier hinsichtlich des Volumens an rothen Blutkörperchen folgende bemerkenswerthen Resultate. Das Volumen der Körperchen schwankt beim Pferdeblut innerhalb ganz beträchtlicher Grenzen, und es ist deshalb keineswegs gestattet, auf Grund der Ermittelung des Volumens bei dem einen Pferdeblut bei einem anderen auch nur angenähert denselben Werth anzunehmen, vielmehr wird man in jedem einzelnen Falle, in welchem die Kenntniss des Verhältnisses der Körperchen zur Flüssigkeit erforderlich ist, dasselbe durch eine besondere Untersuchung feststellen müssen. So schwankte in den Versuchen von Max und Leopold Bleibtreu das Volumen der körperlichen Elemente zwischen 40,95 und und 26,14 pCt. in einer späteren Versuchsreihe von uns[3]) wurde mit 22,64 pCt. ein noch niedrigerer Werth constatirt. Wenn auch diese grossen Schwankungen nur bei verschiedenen Individuen derselben Thierspecies beobachtet wurden, so kommen doch auch bei demselben Thier abhängig von der Art der Gewinnung des Blutes nicht unbeträchtliche Differenzen vor. So macht es einen grossen Unterschied, ob man bei ein und demselben Thier das Blut vor dem Schlachten durch einen Aderlass aus der Vena jugularis externa gewinnt, oder ob man unmittelbar darauf, nachdem das Pferd durch einen Schlag gegen den Kopf betäubt worden ist, das beim Schlachten aus der Carotis ausströmende Blut untersucht. In den Versuchen war, wie sich aus folgender Zusammenstellung ergiebt, das in erster Weise gewonnene Blut das stickstoffärmere und hatte das kleinere Volum Körperchen.

Vor dem Schlagen. Blut aus der Vena jugul. ext.		Nach dem Schlagen. Arterielles Blut aus der Carotis.	
Eiweissgehalt in pCt.	Volum der körperlichen Elemente.	Eiweissgehalt in pCt.	Volum der körperlichen Elemente.
18,09	—	22,05	38,80
18,02	26,32	23,03	38,45
20,82	33,04	23,81	39,15

Max und L. Bleibtreu haben die Ansicht ausgesprochen, dass diese Erscheinungen analog den von Cohnstein und Zuntz gemachten Beobachtungen durch plötzliche Kreislaufstörungen in Folge von Commotio cerebri zu erklären sind. Wurden Kreislaufstörungen vermieden,

1) Centralblatt für Physiologie. 1893. H. 6.

2) Pflüger's Archiv. Bd. 55. S. 402 ff.

3) Pflüger's Archiv. Bd. 52. S. 323 ff.



indem man möglichst gleichzeitig sowohl die Vene als auch die Arterie vermittelst Hohlnadeln anstach, was bei einiger Uebung leicht gelang, so konnten solche Differenzen im Venen- und Arterienblut nicht constatirt werden.

Nachdem nun eine Methode gefunden war, welche die Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente ermöglichte, konnte man dieselbe benutzen, um in Verbindung mit den Analysen des Gesammtstickstoff- resp. Eiweissgehaltes des Blutes sowie des Serums den Stickstoff- resp. Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz in Procenten anzugeben.

Aus den einschlägigen Versuchen ergab sich nun das interessante Resultat, dass die Blutkörperchensubstanz beim Pferde einen angenähert constanten Stickstoffgehalt besitzt. Die Zahlen, die auf Eiweiss berechnet erhalten wurden, sind in den 9 Versuchen der Bleibtreu'schen Abhandlung folgende:

45,68, 46,35, 46,39, 48,95, 47,39, 47,43, 47,16, 45,90, 46,37. = Mittel: 46,85.

In einer später von Wendelstadt und L. Bleibtreu ausgeführten Versuchsreihe betrug der Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz:

47,3, 47,7, 47,0, 45,8, 45,7, 46,8. = Mittel: 46,7.

Wir finden also in beiden Versuchsserien eine sehr gute Uebereinstimmung.

Auf der Thatsache der annähernd gleichmässigen Zusammensetzung der Blutkörperchensubstanz beruhte denn auch eine abgekürzte Methode der Volumbestimmung, die in folgender Gleichung ihren Ausdruck fand: $V = (E - e)\ 2{,}55$, worin V das Volumen der rothen Blutkörperchen, E den Eiweissgehalt des Blutes in Procenten, e den Eiweissgehalt des Serums in Procenten bedeutet, und da beim Pferdeblut auch die Zusammensetzung des Serums keinen starken Schwankungen unterworfen ist und im Mittel 7,59 pCt. betrug, so lautet die Gleichung in ihrer einfachsten Form: $V = (E - 7{,}59) \,.\, 2{,}55$, in welcher nur der Werth von E durch eine Analyse festgestellt zu werden braucht.

Bei dem sehr hohen Procentgehalt der Blutkörperchensubstanz an Eiweiss gegenüber dem Serum, ist es selbstverständlich, dass das Volumen der Blutkörperchen auch einen entschiedenen Einfluss auf den Eiweissgehalt des Gesammtblutes ausüben muss, und die Versuche haben dieses auch in überzeugender Weise bestätigt.

Auf eine Thatsache, die bei Gelegenheit der Pferdeblutversuche aufgefallen war, möchten wir hier nochmals verweisen, da wir dieselbe auch beim Menschenblut zu beobachten Gelegenheit hatten. Dieselbe besteht nämlich darin, dass unter Umständen das defibrinirte Blut mehr Stickstoff enthält als das nicht defibrinirte Blut. Diese Erscheinung war uns auf den ersten Blick sehr überraschend, da wir bei der Defibrinirung des Plasmas zu Serum stets eine Abnahme an stickstoffhaltiger



Substanz beobachtet hatten. Die Erklärung dieses Befundes hat uns anfangs viele Schwierigkeiten gemacht, erklärte sich aber später auf Grund unserer Anschauungen, die wir durch unsere Volumbestimmungen über die Zusammensetzung der Blutkörperchensubstanz gewonnen hatten, einfach in folgender Weise. Man muss berücksichtigen, dass die Fasern des Fibrins, welches aus der Flüssigkeit nach dem Defibriniren herausgeworfen wird, ja nicht trockene Eiweisssubstanz, sondern ein wasserhaltiges, wahrscheinlich sogar wasserreiches Eiweissgebilde sind, in Folge dessen haben die Fibrinfäden immerhin ein nicht unbeträchtliches Volum und die Volumverminderung, welche durch ihre Entfernung aus dem Blute entsteht, betrifft einseitig die Zwischenflüssigkeit des Blutes. Die nothwendige Folge davon ist aber, dass nach dem Defibriniren die Blutkörperchen in einem höheren Verhältniss im Blut gefunden werden als vor dem Defibriniren. Da aber die Körperchen die bei weitem stickstoffreichere Substanz sind, so würde dadurch ein grösserer Gehalt an Stickstoff nach dem Defibriniren erklärlich werden. Wir haben bei der Vergleichung von defibrinirtem und nicht defibrinirtem Blut offenbar folgendes Verhältniss:

1. Insofern das Defibriniren eine Abnahme des Volums der Zwischenflüssigkeit, also eine Zunahme des relativen Gehaltes an Blutkörperchen bedeutet, hat es eine Zunahme des Gehaltes an Stickstoff zur Folge.

2. Insofern das Defibriniren eine Abnahme des Stickstoffgehaltes der Zwischenflüssigkeit bedeutet, hat es eine Abnahme des Stickstoffgehaltes des Blutes zur Folge.

Je nachdem nun der eine oder der andere von beiden Einflüssen überwiegt, wird das Blut nach dem Defibriniren reicher oder ärmer an Stickstoff sein als vorher.

Je grösser deshalb das relative Volum der Blutkörperchen ist, umsomehr wird, wie aus den Bleibtreu'schen Versuchen hervorgeht, der Stickstoffgehalt des defibrinirten Blutes zum nicht defibrinirten gesteigert sein.

Das von M. und L. Bleibtreu für das Pferdeblut und Hundeblut als zuverlässig erprobte Untersuchungsverfahren wurde von Otto Lange[1]) auch auf das Schweine- und Ochsenblut angewandt und hat sich auch hier als brauchbar erwiesen.

Für das Schweineblut liess sich auch wie für das Pferdeblut eine annähernd constante Zusammensetzung der Blutkörperchensubstanz nachweisen, während das Volum der Blutkörperchen ebenfalls starken Schwankungen unterworfen ist.

Die Zahlen, die Lange für den Eiweissgehalt der Körperchen erhielt, betrugen in seinen 5 Versuchen:

45,79, 45,02, 45,55, 43,78, 43,43 pCt. = Mittel 44,55 pCt.

1) Pflüger's Archiv. Bd. 52. S. 427.



In später von Wendelstadt und L. Bleibtreu ausgeführten Versuchen wurden für denselben Werth folgende Zahlen ermittelt.

43,56, 44,26, 43,24, 43,54, 47,18 pCt. = Mittel 44,35 pCt.

Für Schweineblut gilt analog der abgekürzten Formel der Volumbestimmung beim Pferdeblut die Gleichung: V. = 2,71 (E—e), welche also bloss eine Analyse des Blutes und eine solche des Serums voraussetzt.

Da sich nun durch die erwähnten Versuche einerseits ergeben hatte, dass bei derselben Thierspecies grosse Schwankungen im Volum der Blutkörperchen vorkommen können, andererseits aber die Blutkörperchensubstanz selbst annähernd denselben Gehalt an Stickstoff in den einzelnen Versuchen aufwies, so war es von vornherein wahrscheinlich, dass in einer bestimmten Menge Blutes das Volum der gesammten Blutkörperchen bedingt ist durch die Zahl derselben, dass also das durchschnittliche Volum des einzelnen Blutkörperchens, so wie auch dessen Stickstoffgehalt bei verschiedenen Individuen derselben Thierspecies annähernd gleich ist.

Diese Frage liess sich entscheiden, wenn man neben der Volumbestimmung auch die Zahl der rothen Blutkörperchen feststellte, die Division des ersten Werthes durch den zweiten giebt dann das Volumen des einzelnen rothen Blutkörperchens an.

Wir haben in einer 1892 in Pflüger's Archiv (Bd. 52) veröffentlichten Abhandlung, diese a priori erwarteten Thatsachen experimentell bestätigt gefunden.

Es wurde also in diesen Versuchen die Volumbestimmung von M. und L. Bleibtreu combinirt mit der Thoma-Zeiss'schen Blutkörperchenzählungsmethode.

Zum Zwecke der Orientirung über die Resultate der Untersuchung seien hier nochmals die Haupttabellen mitgetheilt.

I. Pferdeblut.

No. des Versuchs.	Volum der körperlichen Elemente in pCt.	Zahl d. rothen Blutkörperchen nach Thoma-Zeiss in 1 cmm.	Volum des einzelnen rothen Blutkörperchens aus den beiden nebenstehenden Werthen berechnet in cmm.	Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz in pCt.	Eiweissgehalt des einzelnen Blutkörperchens in mg.
1.	45,53	11492063	0,00000003962	47,3	0,00000001874
2.	33,60	8994666	0,00000003735	47,7	0,00000001782
3.	25,48	6517000	0,000000039097	47,0	0,00000001838
4.	37,40	9340000	0,00000004004	45,8	0,00000001834
5.	31,61	8272000	0,00000003821	45,7	0,00000001746
6.	22,64	6088000	0,000000037188	46,8	0,00000001740
		Mittel:	0,00000003858	46,7	0,000000018023



II. Schweineblut.

No. des Versuchs.	Volum der körperlichen Elemente in pCt.	Zahl d. rothen Blutkörperchen nach Thoma-Zeiss in 1 cmm.	Volum des einzelnen rothen Blutkörperchens aus den beiden nebenstehenden Werthen berechnet in cmm.	Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz in pCt.	Eiweissgehalt des einzelnen Blutkörperchens in mg.
1.	37,63	8403000	0,00000004478	43,56	0,0000000195
2.	43,00	10168000	0,0000000423	44,26	0,000000018722
3.	35,9	7854000	0,0000000457	43,24	0,000000019761
4.	38,47	8884000	0,000000043303	43,54	0,000000018854
5.	33,7	8132000	0,00000004144	47,18	0,00000001955
		Mittel:	0,00000004350	44,35	0,00000001928

Die überraschend gute Uebereinstimmung der Werthe für das durchschnittliche Volum des einzelnen Blutkörperchens, wie solche aus den vorstehenden Tabellen hervorgeht, legt sowohl Zeugniss ab für die Güte der Volumbestimmungsmethode, als auch für die Genauigkeit der Zählung der rothen Blutkörperchen nach Thoma-Zeiss.

Beim Pferde- und Schweineblut kann man mithin bloss aus der Zählung auf das Volum und vom Volum auf die Zahl schliessen, ohne dabei sehr grossen Fehlern ausgesetzt zu sein.

Zum Schlusse unserer Abhandlung hatten wir schon angedeutet, dass es in unserer Absicht liege, das Menschenblut in ähnlicher Weise zum Gegenstand unserer Untersuchungen zu machen, da wir hier ähnliche constante Verhältnisse anzutreffen hofften, wie beim Pferde- und Schweineblut. Nach den bis zur Zeit unserer damaligen Veröffentlichung vorliegenden, nur aus einer kleinen Anzahl von Versuchen geschöpften Resultaten glaubten wir sagen zu können, dass möglicherweise das Volumen der einzelnen Körperchen ziemlich übereinstimmt, dass aber der Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz sehr zu schwanken scheine. Die geringen Unterschiede des Volumens der einzelnen Blutkörperchen glaubten wir eventuell durch das Alter erklären zu können.

Die weitere Beschäftigung mit diesem Gegenstand führte auf Grund einer grösseren Anzahl von Versuchen uns zu der Ueberzeugung, dass sich unsere anfänglichen Vermuthungen über die Constanz der Grösse der Blutkörperchen beim Menschenblut nicht bewahrheiteten, indem sich herausstellte, dass auch unabhängig vom Alter grosse Schwankungen dieses Werthes vorkommen können.

Allerdings müssen wir bemerken, dass wir in unseren Versuchen das Menschenblut nur unter pathologischen Verhältnissen untersucht haben, und deshalb ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass das Menschenblut unter physiologischen Verhältnissen ähnlich constante Werthe



aufweist wie Pferde- und Schweineblut. Da man aber zu unseren Versuchen immer ziemlicher Quantitäten Blutes bedarf, besonders wenn die Versuche zunächst systematisch die Brauchbarkeit der Methoden feststellen mussten, so hielten wir uns nicht berechtigt, vom Lebenden nur zum Zwecke unserer Untersuchungen durch Aderlass Blut zu entnehmen. Als Material zu unseren Versuchen diente uns vielmehr das aus der Leiche entnommene Blut. Dasselbe wurde 3—4 Stunden nach dem Tode entweder durch Eröffnung der Vena jugularis int. oder nach Eröffnung des Thorax aus der Vena cava inferior gewonnen. Es gelingt so mit Leichtigkeit, eine genügende Quantität Blutes zu gewinnen. Die Gerinnung ist um diese Zeit meistens noch nicht eingetreten und die Blutkörperchen in ihrer Form nicht verändert. Das Blut wurde dann sofort defibrinirt und die Untersuchung in der früher angegebenen Weise durchgeführt. Natürlich können bei dieser Art der Blutgewinnung die Zahlen, welche das Verhältniss der Flüssigkeit zu den Körperchen in einer Raumeinheit Blut angeben, nicht auf die in vivo bestehenden Verhältnisse bezogen werden, da einmal schon in der Agone durch die Stauungen im Venensystem Flüssigkeit austreten resp. eintreten kann, andererseits auch, weil das Menschenblut ähnlich schnell sedimentirt, wie das Pferdeblut, beim Liegen der Leiche, durch theilweise Sedimentirung schon Veränderungen in der ursprünglichen Vertheilung von Flüssigkeit und körperlichen Elementen eingetreten sein können.

Aber da es für uns als Hauptsache galt, einen Einblick in die quantitative Zusammensetzung der Blutkörperchensubstanz zu ermöglichen und da wir die durch pathologische Zustände veranlassten Maximal- und Minimalwerthe des Stickstoffgehaltes derselben, sowie auch das durchschnittliche Volumen des einzelnen rothen Blutkörperchens festzustellen wünschten, so durften wir wohl unbedenklich das ca. 3 Stunden post mortem aus der Leiche gewonnene Blut zum Ausgangsmaterial für unsere Untersuchung wählen und die ermittelten Resultate als gleichwerthig ansehen mit den Ergebnissen, die wir erhalten haben würden, wenn wir das Blut kurz vor dem Tode von dem Lebenden gewonnen hätten. Nur das Blut in Versuch 14 war durch Aderlass bei einem jungen Manne, welcher an croupöser Pneumonie erkrankt war und schon Zeichen von Lungenödem zeigte, gewonnen (Ausgang in Heilung).

Ferner hatten wir uns schon in unserer früheren gemeinschaftlichen Arbeit dahin geäussert, dass die Kjeldahl'sche Methode sich auch voraussichtlich zu klinischen Zwecken für die Blutuntersuchung verwerthen liesse, da wenigstens der Gesammtstickstoffgehalt des Blutes sich schon aus verhältnissmässig sehr kleinen Mengen mit zureichender Genauigkeit bestimmen lasse, und dass wir beabsichtigten, darauf hinzielende Versuche zu machen. Da wir aber das Menschenblut zunächst auf der breiteren, oben näher dargelegten Grundlage untersuchen wollten, so sind aus-



gedehnte klinische Untersuchungen in der soeben angedeuteten Weise unsererseits fürs erste unterblieben. Auch sind wir derartigen Untersuchungen für jetzt enthoben, da inzwischen v. Jaksch klinische Studien über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen veröffentlicht hat, die im Wesentlichen auf der Ermittelung des Gesammtstickstoffgehaltes des Blutes und des Serums beruhen. Die Resultate, über die v. Jaksch schon bei Gelegenheit des letzten Congresses für innere Medicin berichtet hatte, sind neuerdings in der Zeitschrift für klinische Medicin (23. Bd., 3. Heft, S. 187 u. ff.) veröffentlicht worden. Zu seinen Versuchen verwandte v. Jaksch Schröpfkopfblut, wovon 0,8 bis 1,0 g zu einer Analyse genügten. Untersucht wurden 104 Krankheitsfälle. Ausser dem Stickstoffgehalt des Blutes und in einem Theil der Versuche auch dem des Serums, wurde noch die Zahl der rothen und weissen Blutkörperchen, der Hämoglobingehalt, der Wassergehalt und die Trockensubstanz ermittelt. Was die Berechnung des Eiweissgehaltes betrifft, so hat v. Jaksch denselben ebenfalls aus dem Stickstoffgehalt durch Multiplication mit dem Factor 6,25 erhalten.

v. Jaksch stellte auch den Fehler fest, den man mache, wenn man allen Stickstoff auf Eiweiss umrechne, während doch auch ein Theil im Blut als Harnsäure, Harnstoff, Lecithin etc. vorkommen kann. Auf Grund specieller Versuche hat er die Grösse dieser Fehler bestimmt und kommt zu dem Resultate, dass seine Werthe, zumal da er in seinen Versuchen durch Schröpfköpfe gewonnenes Capillarblut, also gemischtes Blut benutzte, „den genauen Ausdruck für den Eiweissgehalt des circulirenden Blutes des Menschen geben, der nur bei gewissen Affectionen als Nephritis und schwerem Icterus in der 1. Decimale zu hoch gegriffen ist."

Das Hauptgewicht legte v. Jaksch auf die Fälle, in denen im Blute selbst schwere Veränderungen zu erwarten waren, also auf die verschiedenen Formen der primären und secundären Anämien.

Als Durchschnittswerthe für den Eiweissgehalt des Blutes beim gesunden Erwachsenen fand er 22,62 g Eiweiss in 100 g Blut (Mittel aus 6 Versuchen), für den des Serums 8,86 g in 100 g Serum.

Indem wir betreffs der Resultate der v. Jaksch'schen Untersuchungen, die aus den Analysen von im ganzen 104 Krankheitsfällen gewonnen wurden, auf die Originalabhandlung verweisen, möchten wir aus den Schlussbemerkungen nur folgende hervorheben, deren Inhalt wir auch bei unseren Versuchen bestätigt fanden. Er sagt nämlich auf S. 223: „Einer besonderen Besprechung scheint mir noch die Beziehung zwischen Oedem, Hydrämie und Eiweissgehalt des Blutes werth!"

„A priori würde man wohl glauben, dass in allen jenen Fällen, in welchen Oedem vorhanden ist, Hydrämie, weiter auch nach meiner Be-



obachtung dementsprechend ein niedriger Eiweissgehalt vorhanden ist. Nun, aus meinen Beobachtungen ergiebt sich, dass diese Symptome durchaus nicht parallel laufen, dass Hydrämie und zwar die hochgradigste Hydrämie vorhanden sein kann, ohne Oedeme und andererseits Oedeme vorhanden sein können, ohne dass der Wassergehalt des Blutes wesentlich vermehrt ist.

Bei vorhandenem Oedem kann demnach, muss aber nicht eine Verminderung des Eiweissgehaltes des Blutes, eine Hypalbuminämie vorhanden sein, und andererseits kann auch bei höchsten Graden von Hydrämie Oedem fehlen."

Der von v. Jaksch am Schluss mit besonderem Nachdruck betonte Satz: „das umgekehrte Verhältniss zwischen Eiweissgehalt im circulirenden Blut und dem Wassergehalte ist ein Gesetz, welches, wie meine Beobtungen zeigen, keine Ausnahme kennt, und durch welches die sonst längst vermutheten Beziehungen zwischen Eiweissgehalt und Wassergehalt des Blutes durch exacte Untersuchungen bekräftigt werden" ist vollständig selbstverständlich. Denn was kann ausser Eiweiss (Hämoglobin eingeschlossen) in dem Blute anders in solcher Menge vorhanden sein, dass es den Trockensubstanzgehalt in weiteren Grenzen beeinflussen könnte? Dass weder die anderen organischen Stoffe (Harnstoff, Lecithin, Cholestearin, Fette etc.) noch auch die Salze im Blute in solchem Procentgehalt sich anzuhäufen pflegen, dass sie den Gehalt des Blutes an trockenen Substanzen auch nur angenähert in dem Maasse beeinflussen können, wie dies die Eiweisskörper (Hämoglobin und Eiweiss) thun, ist eine längst bekannte Thatsache und kann wohl kaum als ein „Gesetz" bezeichnet werden.

Dass der Gehalt des Gesammtblutes an Eiweiss aus denselben Gründen mit dem specifischen Gewicht desselben parallel gehen muss, haben wir öfter — aber als etwas Selbstverständliches — erwähnt.

Zu einer Bemerkung des Herrn v. Jaksch möchten wir nur noch in Folgendem mit einigen Worten Stellung nehmen. Er sagt nämlich auf S. 193 seiner Abhandlung: „Es ist ungemein verlockend, aus dem hier vorliegenden Zahlenmaterial noch weitere Bestandtheile des Blutes zu berechnen, so z. B. den Stickstoffgehalt der rothen Blutzellen; die in einzelnen Fällen gleichzeitig ausgeführten Bestimmungen des Stickstoffgehaltes des Gesammtblutes, des Stickstoffgehaltes des Serums, die Bestimmung der Zahl der rothen Blutkörperchen könnten ja die Anhaltspunkte dafür abgeben. Ich habe es vermieden, derartige Berechnungen auszuführen, weil sie zu keinen exacten Resultaten führen können, da die Genauigkeit der Eiweissbestimmungen weit übertroffen wird von der Genauigkeit, mit welcher wir die Zahl der corpusculären Elemente bestimmen und Fehler demnach unvermeidlich sind." Wir sind mit von



Jaksch einig, dass derartige Berechnungen in seinen Versuchen zu keinen exacten Resultaten führen können und zwar aus dem Grunde, weil eine sehr wesentliche Angabe, nämlich die Volumbestimmung der zelligen Elemente resp. der Zwischenflüssigkeit in einer Volumeinheit Blut fehlt. Den Grund jedoch, den v. Jaksch für die Nutzlosigkeit derartiger Berechnungen anführt, dass die Genauigkeit der Eiweissbestimmungen von der Genauigkeit der Zählungen bei weitem übertroffen würde, können wir nicht gelten lassen, da nach unseren Erfahrungen die Eiweissbestimmungen nichts an Genauigkeit zu wünschen übrig lassen und da wir ferner durch unsere Versuche mit Pferdeblut und Schweineblut bewiesen haben, dass man auf die Kjeldahl'sche Methode gestützt aus dem Gesammtstickstoff des Blutes, des Serum und der Volumbestimmung der körperlichen Elemente in Verbindung mit der Zählung sehr genau den Eiweissgehalt der Blutzellen feststellen kann.

Indem wir uns nun zur Mittheilung unserer Versuche, welche im December 1891 begonnen wurden, mit Menschenblut wenden, müssen wir von vornherein hervorheben, dass uns die bis jetzt vorliegende Versuchsreihe zu wenig umfangreich erscheint, um aus derselben allgemeine Schlüsse ziehen zu können, aus denen eine gewisse Gesetzmässigkeit der Veränderungen in der Blutzusammensetzung unter pathologischen Zuständen abhängig von der Natur der Krankheiten abzuleiten wäre. Dazu muss erst eine sehr grosse Zahl von Blutuntersuchungen vorliegen, und möchten wir deshalb durch unsere Versuche nur den Weg angeben, auf welchem man hoffen kann, Veränderungen im Chemismus des Blutes unter dem Einfluss pathologischer Zustände auf die Spur zu kommen. Wir halten es vor allem für eine Aufgabe der pathologischen Chemie sich dieser Frage anzunehmen.

Wir haben deshalb auch, weil wir uns jeder Schlussfolgerung einstweilen enthalten möchten, die Versuche nur angeführt mit kurzer Bezeichnung der Krankheit, des Alters, des Geschlechtes in der Reihenfolge, in welcher dieselben zeitlich ausgeführt wurden, indem vor allem zunächst, wie schon oben gesagt, die Anwendbarkeit der für andere Blutarten erprobten Methoden auch für das Menschenblut festgestellt werden sollte.

In den Protokollen haben wir entgegen unseren früheren Veröffentlichungen den Stickstoffwerth selbst mitgetheilt, während wir die aus demselben berechneten Eiweisswerthe nur in Klammern beigefügt haben, da der erstere ja jedenfalls auf absolute Richtigkeit den alleinigen Anspruch hat, und auch in der Generaltabelle haben wir den Stickstoffwerth immer an erster Stelle mitgetheilt.

Der Berechnung des Volumens haben wir immer die Vergleichung des Stickstoffwerthes einer der Mischungen mit dem des Serums zu Grunde gelegt, da es in der Methode begründet ist, dass die nicht

zu vermeidenden kleinen Fehler um so weniger ins Gewicht fallen, je weiter die Concentrationsgrade der Mischungen auseinanderliegen.

In vielen Fällen haben wir jedoch mehr als eine Mischung angefertigt und haben wir auch aus der Vergleichung der einzelnen Mischungen untereinander dieselben Resultate wie aus der Vergleichung der Mischungen mit dem Serum erhalten und liegt in diesem Resultat auch gleichzeitig der Beweis für die Anwendbarkeit der Bleibtreu'schen Methode auf das Menschenblut. Denn, wenn man auf Grund eines aus den Stickstoffwerthen zweier Mischungen berechneten Volums aus dem Stickstoffgehalt einer der Mischungen den Gehalt des Serums berechnet, und der berechnete Werth mit dem direct durch Analyse gefundenen Stickstoffwerth übereinstimmt, so ist eine solche Uebereinstimmung überhaupt nur denkbar auf Grund einer genaueren Volumbestimmung.

Die Mengen des Blutes resp. Serums oder der Serumkochsalzlösung — Mischungen, die wir zu unseren Analysen verwandten — betrugen gewöhnlich 5 ccm und können wir nach unseren Erfahrungen, wenigstens wenn man die Kjeldahl'sche Methode in der von Argutinsky[1]) erprobten Art und Weise anwendet, Herrn v. Jaksch nicht beistimmen, dass man zur Analyse am besten 0,8—1,0 g Blut verwendet, während grössere Mengen weniger genaue Resultate lieferten.

Wir haben früher oft 1,0—2,5—5 ja 10,0 cmm Blut zu einer Analyse verwandt und sehr genau übereinstimmde Resultate erhalten. Auch ist bei der Argutinsky'schen Modification die Oxydation des Blutes in höchstens 4 Stunden vollständig beendigt, während v. Jaksck zur Beendigung dieses Processes 8—24 Stunden fordert.

Die Zählungen der Blutzellen wurden in gleicher Weise vorgenommen, wie in unserer früheren Arbeit. Als Verdünnungsflüssigkeit wurde die Hayem'sche Mischung angewandt. In allen Versuchen sind mindestens drei Mischungen in der Pipette angefertigt und als Minimum 600 Felder gezählt worden. Da wir beim Pferde- und Schweineblut Gelegenheit gehabt hatten, mit Hülfe der chemischen Analysen durch Umrechnung uns selbst zu controliren, so glauben wir auch die in den folgenden Versuchen angegebenen Zahlen in den an anderem Orte ausgerechneten Grenzen für zuverlässig annehmen zu dürfen. Die weissen Blutzellen wurden ausser Acht gelassen. Dieselben waren in keinem unserer Fälle auffallend vermehrt, wie wir durch Zählung derselben constatirten, und nach unseren früheren Auseinandersetzungen beim Pferde- und Schweineblut ist der Fehler, welchen die Vernachlässigung derselben mit sich bringt, nur ein sehr kleiner, so lange es sich nicht um eine grosse Vermehrung handelt.

1) P. Argutinsky, Ueber die Kjeldahl-Wilfahrt'sche Methode der Stickstoffbestimmung etc. Pflüger's Archiv. Bd. 46.

Versuch 1.

W. D., 18 Monate alt, weiblich. Gestorben an Pneumonia katarrhalis nach Masern. Das Blut wurde 3 Stunden post mortem in noch nicht geronnenem Zustande nach Eröffnung der Vena cava aus dem vorher gut getrockneten Herzbeutel geschöpft und darauf mit einem Glasstab defibrinirt.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente:

a) Analyse des Serums:

2 ccm Serum enthalten 0,024875 g N = 1,2437 pCt.

b) Analysen einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:

1. 2,5 ccm = 0,012065 g N = 0,4826 pCt. N
2. 2,5 „ = 0,012226 „ „ = 0,489 „ „

Mittel = 0,4858 pCt. N

Daraus berechnet sich das Volum des Serums zu 64,1 pCt. und das Volum der körperlichen Elemente zu 35,9 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:

5 ccm = 0,13479 g N = 2,6958 pCt. N = 16,85 pCt. Eiweiss.

III. Die Zählung von 600 Feldern nach Thoma-Zeiss ergab: 5091333 rothe Blutkörperchen in 1 cbmm.

Das Volum eines Blutkörperchens ist demnach $\frac{0,359}{5091333}$ = 0,00000007051 cbmm.

In 100 ccm Blut sind . . . . 2,6958 g N (16,85 g Eiweiss).
„ 100 „ „ „ im Serum . . . 0,7972 „ „ (4,9825 „ „).

35,9 ccm Blutkörperchensubstanz enthalten 1,8986 g N (11,867 g Eiweiss) = 5,288 pCt. N (33,05 pCt. Eiweiss).

Also enthält 1 rothes Blutkörperchen 0,00000000372857 mg N. (0,000000023304 mg Eiweiss).

Versuch 2.

B. Schl., männlich, 4 Jahre alt. Gestorben an Masern mit croupöser Laryngitis und Pneumonia katarrhalis.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente:

a) Analysen des Serums:

5 ccm Serum enthalten 0,05246 g N
0,05303 „ „

Mittel 0,052745 g N = 1,055 proc. N (6,59 pCt. g Eiweiss).

b) Analysen einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 pCt. Kochsalzlösung:

1. 5 ccm enthalten 0,019855 g N
2. 5 ccm „ 0,019980 „ „

Mittel 0,019917 g N = 0,39834 pCt. N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums zu 60,66 pCt. und das Volum der körperlichen Elemente zu 39,34 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:

5 ccm Blut enthalten 0,14088 g N = 2,8176 pCt. N (17,61 pCt. Eiweiss).

III. Die Zählung nach Thoma-Zeiss ergab: 5325000 rothe Blutkörperchen in 1 cbmm.



In 1 cmm Blut sind 0,3934 cmm rothe Blutkörperchen, also ist das Volumen eines Blutkörperchens $\frac{0,3934}{5325000}$ = 0,00000007388 cmm.

In 100 ccm Blut sind	. . . .	2,8176 g N (17,61 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum	. . .	0,64 „ „ (4,00 „ „)

39,34 ccm Blutkörperchensubstanz enthalten demnach . . . . 2,177 g N (13,61 g Eiweiss) = 5,533 pCt. N. (34,6 pCt. Eiweiss.)

Also enthält 1 rothes Blutkörperchen 0,0000000040878 mg N = (0,00000002556 mg Eiweiss).

Versuch 3.

W., 40 Jahre alt, männlich. Phthisis florida. Cirrhosis hepatis.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente.

a) Analyse des Serums:
5 ccm Serum enthalten 0,040815 g N = 0,8163 pCt. N (5,102 pCt. Eiweiss).

b) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:
5 ccm enthalten 0,013767 g N.

c) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 75 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung + 100 ccm Blut:
5 ccm liefern 0,0165 g N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums aus a) u. b) zu 50,9 pCt.
„ a) u. c) „ 50,9 „
Mittel 50,9 pCt.

Also beträgt das Volum der körperlichen Elemente 49,1 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,17396 g N = 3,479 pCt. N (21,745 pCt. Eiweiss).

III. Die Zählung nach Thoma-Zeiss ergab: in 1 cmm 6186000 rothe Blutkörperchen.

Das Volum 1 rothen Blutkörperchens ist demnach:

$$\frac{0,491}{6186000} = 0,0000000794 \text{ cmm.}$$

In 100 ccm Blut sind	. . . .	3,479 g N (21,745 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum	. . .	0,418 „ „ (2,611 „ „)

49,1 ccm rother Blutkörperchensubstanz enthalten . . . . 3,061 g N (19,134 g Eiweiss) = 6,23 pCt. N = 39 pCt. Eiweiss. Also enthält 1 rothes Blutkörperchen: 0,000000004946 mg N = (0,000000030966 mg Eiweiss).

Versuch 4.

L. K., 65 Jahre alt, weiblich, Phthisis pulmonum.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente

a) Analyse des Serums:
5 ccm Serum enthalten 0,043674 g N = 0,87348 pCt. N (5,46 pCt. Eiweiss).

b) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:
5 ccm Mischung enthalten 0,019234 g N.



c) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung gewonnen aus 100 ccm 0,6proc. Kochsalzlösung + 200 ccm Blut:
5 ccm Mischung enthalten 0,026726 g N.

d) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung gewonnen aus 200 ccm 0,6proc. Kochsalzlösung + 500 ccm Blut:
5 ccm Mischung enthalten 0,028926 g N.

Es berechnet sich das Volum des Serums aus:

a	und	b	zu	78,70 pCt.
a	„	c	„	78,84 „
a	„	d	„	78,45 „
b	„	c	„	78,36 „
b	„	d	„	79,07 „
c	„	d	„	81,50 „

Legen wir unserer Berechnung nur die aus der Vergleichung der Mischungen mit dem Serum gewonnenen Resultate zu Grunde, so erhalten wir als Mittelwerth 78,66 pCt. Serum und für das Volum der körperlichen Elemente 21,34 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,1035 g N = 2,07 pCt. N (12,937 pCt. Eiweiss).

III. Zählung der rothen Blutkörperchen nach Thoma-Zeiss. 1 cmm Blut enthält 2759000 rothe Blutkörperchen. Das Volum eines rothen Blutkörperchen ist demnach $\frac{0,2134}{2759000} = 0,00000007734$ cmm.

In 100 ccm Blut sind	2,07 g N	(12,937 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum	0,687 „ „	(4,295 „ „)
21,34 ccm Blutkörperchensubstanz enthalt. demnach	1,383 g N	(8,642 g Eiweiss)

= 6,48 pCt. N (40,5 pCt. Eiweiss),
also enthält 1 rothes Blutkörperchen 0,000000005011 mg N = 0,000000031322 mg Eiweiss.

IV. Stickstoffgehalt des Blutes vor der Gerinnung:
5 ccm = 0,1014 g N = 2,028 pCt. = 12,675 pCt. Eiweiss.

Versuch 5.

S. A., 17 Jahre alt, weiblich. Ausgedehnte Lungen- und Darmtuberculose mit zahlreichen Cavernen. Amyloide Degeneration der Milz, der Leber und der Nieren.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente.

a) Analysen des Serums:

5 ccm Serum enthalten	0,0416 g N	= 0,832 pCt. N
5 „ „ „	0,04155 „ „	= 0,831 „ „
Mittel	0,041575 g N	= 0,8315 pCt. N =

(5,197 pCt. Eiweiss).

b) Analysen einer Serum-Kochsalzlösungmischung gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6proc. Kochsalzlösung:
5 ccm Mischung enthalten 0,018625 g N.

c) Analysen einer Serum-Kochsalzlösungmischung gewonnen aus 100 ccm 0,6proc. Kochsalzlösung + 200 ccm Blut:
5 ccm Mischung enthalten 0,025775 g N.

Es berechnet sich das Volum des Serums aus:



a und b zu 81,15 pCt.
a „ c „ 81,43 „
b „ c „ 80,2 „

Legen wir nun unserer Berechnung nur die aus der Vergleichung der Mischungen mit Serum gewonnenen Resultate zu Grunde, so erhalten wir als Mittelwerth 81,29 pCt. Serum und für das Volum der körperlichen Elemente 18,71 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,0928 g N = 1,856 pCt. N = 11,6 pCt. Eiweiss.

III. Zählung der rothen Blutkörperhen nach Thoma-Zeiss. 1 cmm Blut enthält 3515000 rothe Blutkörperchen. Das Volum eines Blutkörperchens ist demnach $\frac{0,1871}{3515000}$ = 0,00000005323 cmm.

In 100 ccm Blut sind 1,856 g N (11,6 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum 0,6763 „ „ (4,227 „ „)

18,71 ccm Blutkörperchensubstanz enthalten 1,1797 g N (7,373 g Eiweiss)
= 6,305 pCt. N (39,4 pCt. Eiweiss),
also enthält ein rothes Blutkörperchen 0,0000000035615 mg N = 0,00000002226 mg Eiweiss.

Versuch 6.

S. H., männlich, 83 Jahre alt. Hemiplegia dextra, Nephritis chronica, Myodegeneratio cordis, Atheromatose.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente.

a) Analysen des Serums:
5 ccm Serum enthalten 0,0668 g N = 1,336 pCt. N = 8,35 pCt. Eiweiss
4 „ „ „ 0,0535 „ „ = 1,337 „ „ = 8,36 „ „
Mittel = 1,3365 pCt. N.

b) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6proc. Kochsalzlösung:
5 ccm Mischung enthalten 0,02775 g N.

c) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung gewonnen aus 50 ccm 0,6proc. Kochsalzlösung + 100 ccm Blut:
5 ccm Mischung enthalten 0,0393 g N.

d) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung gewonnen aus 40 ccm 0,6proc. Kochsalzlösung + 100 ccm Blut:
5 ccm Mischung enthalten 0,0428 g N.

Es berechnet sich das Volum des Serums aus.

a und b zu 71,04 pCt. Serum	b c = 70,13
a „ c „ 71,39 „ „	d c = 70,50
a „ d „ 71,26 „ „	d b = 72,30
Mittel 71,23 pCt. Serum	Mittel 70,98

mithin beträgt das Volum der körperlichen Elemente 28,77 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,1536 g N = 3,072 pCt. N (19,2 pCt. Eiweiss).

III. Bestimmung der Zahl der rothen Blutkörperchen nach Thoma-Zeiss: 1 cmm Blut enthält 5248000 rothe Blutkörper. Das Volum eines Blutkörperchens ist demnach $\frac{0,2877}{5248000}$ = 0,00000005486 cmm.

In 100 ccm Blut sind	3,072	g N	(19,2 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum	0,9420	„ „	(5,880 „ „)
28,77 ccm Blutkörperchensubstanz enthalt. demnach	2,13	g N	(13,31 g Eiweiss)

= 7,40 pCt. N = 46,25 pCt. Eiweiss

also enthält 1 rothes Blutkörperchen 0,000000004059 mg N (0,000000025368 mg Eiweiss).

Versuch 7.

R. C., 25 Jahre alt, männlich. Phthisis pulmon. Degeneratio amyloidea renum. Hydrops universalis. Uraemie.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente:

a) Analyse des Serums:
5 ccm Serum enthalten 0,0504 g N = 1,008 pCt. N (6,3 pCt. Eiweiss).

b) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 pCt. Kochsalzlösung:
5 ccm enthalten 0,0239 g N.

c) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 50 ccm 0,6 pCt. Kochsalzlösung:
5 ccm enthalten 0,0325 g N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums aus a) u. b) zu 90,18 pCt.
a) u. c) zu 90,78 „
Mittel 90,48 pCt.

Also das Volum der körperlichen Elemente = 9,52 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,0809 g N = 1,618 pCt. N (10,11 pCt. Eiweiss).

III. Die Zählung nach Thoma-Zeiss ergab: in 1 cmm 1840000 rothe Blutkörperchen.

Das Volum eines rothen Blutkörperchens ist demnach:

$$\frac{0,0952}{184000} = 0,00000005174 \text{ cmm.}$$

In 100 ccm Blut sind	1,618	g N	(10,11 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum	0,912	„ „	(5,7 „ „)
9,52 ccm rothe Blutkörperchen Substanz enthalten demnach	0,706	g N	(4,41 g Eiweiss)

= 7,41 pCt. N (46,3 pCt. Eiweiss).

Also enthält 1 rothes Blutkörperchen 0,000000003834 g N = (0,000000023955 g Eiweiss).

Versuch 8.

M. H., 40 Jahre alt, männlich. Phthisis pulmonum mit Cavernenbildung.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente:

a) Analyse des Serums:
5 ccm Serum enthalten 0,0627 g N = 1,234 pCt. N (7,712 pCt. Eiweiss).



b) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:

5 ccm Mischung enthalten 0,0275 g N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums zu 78,05 pCt. und des Volum der körperlichen Elemente zu 21,95 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,1118 g N = 2,236 pCt. N (13,98 g Eiweiss).

III. Die Zählung nach Thoma-Zeiss ergab: in 1 cmm 3336000 rothe Blutkörperchen.

Das Volum eines rothen Blutkörperchens ist demnach $\frac{0,2195}{3336000} =$ 0,0000000658 cmm.

In 100 ccm Blut sind . . . . 2,236 g N (13,98 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum . . . 0,963 „ „ (6,019 „ „)

21,95 ccm Blutkörperchensubstanz enthalten demnach . . . . 1,273 g N (7,961 g Eiweiss) = 5,8 pCt. N (36,25 pCt. Eiweiss). Also enthält 1 rothes Blutkörperchen:

0,000000003816 mg N (0,00000002385 mg Eiweiss).

Versuch 9.

C. R., 30 Jahre, männlich. Phthisis pulmonum.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente:

a) Analysen des Serums:
5 ccm enthalten: 1. 0,0516 g N
2. 0,05145 „ „
Mittel 0,051525 g N = 1,03 pCt. N (6,44 pCt. Eiweiss).

b) Analysen einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:
1. 5 ccm Mischung enthalten 0,0220 g N
2. 5 „ „ „ 0,0219 „ „
Mittel 0,02195 g N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums zu 74,21 pCt. und das Volum der körperlichen Elemente zu 25,79 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,1139 g N = 2,278 pCt. N (14,237 pCt. Eiweiss).

III. Die Zählung nach Thoma-Zeiss ergab: 4068000 rothe Blutkörperchen in 1 cmm.

Das Volumen eines Blutkörperchens ist demnach $\frac{0,2579}{4068000} =$ 0,00000006339 cbmm.

In 100 ccm Blut sind . . . . 2,278 g N (14,237 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum . . . . 0,7646 „ „ (4,779 „ „)

25,79 ccm Blutkörpensubstanz enthalten . 1,5134 g N (9,451 g Eiweiss) = 5,87 pCt. N (36,64 pCt. Eiweiss). Also enthält 1 rothes Blutkörperchen:

0,000000003721 mg N (0,000000023226 mg Eiweiss).

Versuch 10.

L. K., 48 Jahre alt, männlich. Insufficienz und Stenose der Aortenklappen, Atheromatose. (Anasarka, Ascites, Hydrothorax, Stauungs-Leber, -Milz und -Nieren.) Hypertrophie des linken Ventrikels.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente.

a) Analyse des Serums:
5 ccm Serum enthalten 0,0634 g N = 1,268 pCt. N (7,925 pCt. Eiweiss).

b) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:
5 ccm enthalten 0,02715 g N.

c) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 50 ccm 0,6 proc Kochsalzlösung + 100 ccm Blut:
5 ccm enthalten 0,038 g N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums:
aus a und b zu 74,89 pCt. b und c 75,1 pCt.
aus a und c zu 74,80 pCt.
Mittel 74,845 pCt.,
mithin das Volum der rothen Blutkörperchen zu 25,154 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,1269 g N = 2,538 pCt. N (15,862 pCt. Eiweiss).

III. Zählung der rothen Blutkörperchen nach Thoma-Zeiss: 1 cmm Blut enthält 4564444 rothe Blutkörperchen. Das Volum eines rothen Blutkörperchens ist demnach $\frac{25,154}{4564444}$ = 0,000000055108 cmm.

In 100 ccm Blut sind enthalten 2,538 g N (15,862 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum 0,949 „ „ (5,931 g Eiweiss)

in 25,154 ccm Blutkörperchensubstanz sind enthalten 1,589 g N (9,931 g Eiweiss) = 6,31 pCt. N = 39,48 pCt. Eiweiss. Also enthält 1 rothes Blutkörperchen 0,000000003477 mg N = 0,00000002177 mg Eiweiss.

Versuch 11.

K. F., 38 Jahre alt. Nephritis chronica, Albuminurie, Hypertrophia ventr. sin.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente.

a) Analysen des Serums:
5 ccm Serum enthalten 0,0604 g N
5 „ „ „ 0,0604 „ „
= 1,208 pCt. N (7,55 pCt. Eiweiss).

b) Analysen einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:
5 ccm enthalten 0,02335 g N
5 „ „ 0,02327 g N
Mittel 0,02331 g N.

c) Analysen einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 50 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:



1. 5 ccm enthalten 0,033675 g N
2. 5 ccm enthalten 0,033675 g N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums:
aus a und b zu 62,84 pCt. b und c 62,45 pCt.
aus a und c zu 63,00 pCt.
Mittel 62,92 pCt.,
demnach das Volum der körperlichen Elemente zu 37,08 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
5 ccm Blut enthalten 0,1692 g N = 3,384 pCt. N (21,15 pCt. Eiweiss).

III. Die Zählung nach Thoma-Zeiss ergab in 1 cmm 6660000 rothe Blutkörperchen. Das Volum eines rothen Blutkörperchens ist demnach:

$$\frac{0,3708}{6660000} = 0,00000005567 \text{ cmm.}$$

In 100 ccm Blut sind enthalten 3,384 g N (21,15 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum 0,761 g N (4,757 g Eiweiss)
37,08 ccm r. Blutkörperchensubstanz enthalt. demnach 2,623 g N (16,39 g Eiweiss) = 7,08 pCt. N = (44,25 pCt. Eiweiss). Also enthält 1 rothes Blutkörperchen 0,000000003946 g N = (0,00000002466 g Eiweiss).

Versuch 12.

P. D., 50 Jahre alt, männlich, gestorben an Cholera asiatica.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente.
a) Analysen des Serums:
1. 5 ccm Serum enthalten 0,0650 mg N
2. 5 „ „ „ 0,0651 „ „
Mittel 0,06505 mg N = 1,301 pCt.

b) Analysen einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:
1. 5 ccm enthalten 0,0239 mg N
2. 5 „ „ 0,0239 „ „
Mittel 0,0239 mg N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums zu 58,08 pCt. und das Volum der körperlichen Elemente zu 41,92 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:
1. 5 ccm Blut = 0,179 g N
2. 5 „ „ = 0,1796 „ „
Mittel = 0,1793 g N = 3,586 pCt.

Die Zählung ergab 6707000 rothe Blutkörperchen in 1 cmm.

Das Volum eines Blutkörperchens ist demnach $\frac{0,4192}{6707000} = 0,0000000625$ cmm.

In 100 ccm Blut sind enthalten 3,586 g N (22,41 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum 0,7556 g N (4,722 g Eiweiss)
40,92 ccm Blutkörperchensubstanz enthalten 2,8304 g N (17,69 g Eiweiss) = 6,75 pCt. N (42,2 pCt. Eiweiss). Also enthält 1 rothes Blutkörperchen:
0,000000004219 mg N = 0,000000026375 mg Eiweiss.



Versuch 13.

M. J., 79 Jahre alt, männlich. Carcinoma ventriculi. Diabetes mellitus.

I. Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente:

a) Analyse des Serums:

5 ccm Serum enthalten 0,03967 g N = 0,7934 pCt.

b) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung:

5 ccm enthalten 0,01870 g N.

c) Analyse einer Serum-Kochsalzlösungmischung, gewonnen aus 100 ccm Blut + 50 cm 0,6 proc. Kochsalzlösung:

5 ccm enthalten 0,02545 g N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums aus der Vergleichung
von a) u. b) zu 89,17 pCt. b) u. c) zu 88,52 pCt.
„ a) u. c) „ 89,48 „
Mittel 89,32 pCt.

Also das Volum der körperlichen Elemente = 10,68 pCt.

II. Stickstoffgehalt des Blutes:

5 ccm 1. = 0,07579
2. = 0,07560
Mittel 0,07569 = 1,5138 pCt. N (9,46 pCt. Eiweiss).

III. Die Zählung nach Thoma-Zeiss ergab: 1800000 rothe Blutkörperchen in 1 cmm.

Das Volum eines Blutkörperchens ist demnach $\frac{0,1068}{1800000}$ = 0,00000005994 cmm.

In 100 ccm Blut sind	1,5138 g N	(9,46 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum	0,7086 „ „	(4,429 „ „)
10,68 ccm Blutkörperchensubstanz enthalten	0,8052 g N	(5,0325 g Eiweiss) =

7,538 pCt. N (47,12 pCt. Eiweiss). Also enthält 1 rothes Blutkörperchen:
0,000000004512 mg N (0,00000002824 mg Eiweiss).

Versuch 14.

W., 18 Jahre alt, männlich. Pneumonia crouposa. Blut durch Venae sectio aus der linken Armvene gewonnen.

I. Bestimmung des Volumens der körperlichen Elemente.

a) Analysen des Serums:

1. 5 ccm Serum enthalten 0,05137 g N
2. 5 „ „ „ 0,05145 „ „

Mittel 0,05141 g N = 1,0282 pCt. N = 6,426 g Eiweiss.

b) Analyse einer Serumkochsalzlösung gewonnen aus 100 ccm Blut + 100 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung: 5 ccm enthalten 0,0192 g N.

c) Analyse einer Serumkochsalzlösung gewonnen aus 100 ccm Blut + 50 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung: 5 ccm enthalten 0,028 g N.

Daraus berechnet sich das Volum des Serums aus:
a und b zu 59,61 pCt. b und c = 59,10 pCt.
a und c zu 59,80 pCt.
Mittel 59,70 pCt.,

also beträgt das Volum der körperlichen Elemente 40,3 pCt.



II. Stickstoffgehalt des Blutes:

5 ccm Blut enthalten nach Analyse I. 0,15254 g N
5 „ „ „ „ „ II. 0,15205 „ „
Mittel 0,15229 g N = 3,0458 pCt. N = 19,036 g Eiweiss.

Die Zählung von 900 Feldern nach Thoma Zeiss ergab 6440000 rothe Blutkörperchen in 1 cmm.

Das Volum eines Blutkörperchens ist demnach $\frac{40,3}{6440000}$ = 0,000000062577 cmm.

In 100 ccm Blut sind enthalten 3,0458 g N (19,036 g Eiweiss)
„ 100 „ „ „ im Serum 0,6138 „ „ (3,836 g Eiweiss)
40,3 ccm Blutkörperchensubstanz enthalten 2,432 g N (15,2 g Eiweiss)
= 6,03 pCt. = 37,69 pCt. Eiweiss. Also enthält 1 rothes Blutkörperchen:
0,0000000037734 g N = 0,000000023585 g Eiweiss.

Wenden wir uns nun einer kurzen Besprechung der in umstehender Tabelle angegebenen Zahlenwerthe zu, so ergiebt sich zunächst für den Stickstoffgehalt des (defibrinirten) Blutes, wie es sich auch wohl von vornherein erwarten liess, dass derselbe ganz enormen Schwankungen unterworfen ist. Der höchste der beobachteten Werthe betrug in einem Falle von Cholera asiatica 3,586 g Stickstoff (22,41 g Eiweiss) in 100 ccm Blut. Diese Zahl kommt dem von v. Jaksch für das Blut gesunder Erwachsener ermittelten Durchschnittswerth von 22,62 g Eiweiss ungefähr gleich, wobei allerdings unberücksichtigt geblieben ist, dass die Zahlen, die v. Jaksch angiebt, auf Gewichts- nicht auf Volumeneinheit bezogen sind. Es würden also die v. Jaksch'schen Zahlen auf Volum bezogen noch etwas höher ausfallen.

Die meisten von uns gefundenen Werthe liegen jedoch tief unter 20 g Eiweiss, der niedrigste wurde in einem Falle von Carcinoma ventriculi, complicirt mit Glycosurie, bei einem 79jährigen decrepiden Individuum, bei welchem kurz vor dem Tode eine abundante Magenblutung stattgefunden hatte, mit 1,5138 g Stickstoff (9,46 g Eiweiss) beobachtet.

Bei den grossen Schwankungen, die wir für den Stickstoffgehalt des Blutes gefunden haben, haben wir darauf verzichtet Mittelzahlen aus unseren Versuchen anzuführen.

Grosse Schwankungen haben wir sodann für den Stickstoffgehalt des Serums constatiren können. Die Mittelzahl, die v. Jaksch für das Serum Gesunder gefunden hat, (8,86 g Eiweiss in 100 g Serum) ist in keinem unserer Versuche erreicht worden, was besonders auffallen muss, da für pathologisches Blut v. Jaksch oft Werthe über 11 pCt. zu beobachten Gelegenheit hatte. Als Maximum fanden wir in einem Falle von chronischer Nephritis mit Herzmuskelentartung und ausgedehnter Atheromatose, für das Serum 1,336 g Stickstoff (8,355 g Eiweiss), dem der bei dem Cholerakranken beobachtete Serumwerth mit 1,301 g Stickstoff (8,13 g Eiweiss) zunächst steht.



No. des Versuchs.	Alter.	Geschlecht.	Krankheit.	Gehalt des Blutes an Stickstoff pCt.	Gehalt des Blutes an Eiweiss pCt.	Gehalt des Serums an Stickstoff pCt.	Gehalt des Serums an Eiweiss pCt.	Volumbestimmung. In 100 ccm Blut sind enthalten Serum in pCt.	Volumbestimmung. In 100 ccm Blut sind enthalten Blutkörperchen in pCt.	Zahl der Blutkörperchen in 1 cmm nach Thoma-Zeiss.
1.	1 1/2	w.	Morbilli, Pneumonia catarrh.	2,696	16,85	1,2437	7,77	64,1	35,9	5091333
2.	4	m.	Morbilli, Croup, Pneumonia catarrhalis.	2,817	17,61	1,055	6,59	60,66	39,34	5325000
3.	40	m.	Phthisis florida. Cirrhosis hepatis.	3,479	21,745	0,816	5,102	50,9	49,1	6186000
4.	65	w.	Phthisis pulm.	2,07	12,937	0,8735	5,46	78,66	21,34	2759000
5.	17	w.	Phthisis pulm. et intest. Degeneratio amyloid. renum, hepatis, splen. Albumiurie	1,856	11,6	0,8315	5,197	81,29	18,71	3515000
6.	83	m.	Nephrit. chronica. Myodegeneratio cord. Atheromatosis. Albuminurie.	3,072	19,2	1,3365	8,355	71,23	28,77	5248000
7.	25	m.	Phthisis pulm. Degeneratio amyloid. renum. Hydrops univers. Urämie. Pericarditis sicca. Albuminurie.	1,618	10,11	1,008	6,3	90,48	9,52	1840000
8.	40	m.	Phthisis pulm.	2,236	13,98	1,234	7,712	78,05	21,95	3336000
9.	30	m.	Phthisis pulm.	2,278	14,237	1,03	6,44	74,21	25,79	4068000
10.	48	m.	Insuffic. et Stenos. valv. aortae. Atheromatosis. Hydrothorax. Ascites. Albuminurie.	2,538	15,86	1,268	7,925	74,85	25,15	4564444
11.	38	m.	Nephritis chronic. Hypertrophia ventr. sinistr. Albuminurie.	3,384	21,15	1,208	7,55	62,92	37,08	6660000
12.	50	m.	Cholera asiatica.	3,586	22,41	1,301	8,13	58,08	41,92	6707000
13.	79	m.	Carcinoma ventric.	1,5138	9,46	0,7934	4,959	89,32	10,68	1800000
14.	18	m.	Pneumonia crouposa.	3,0458	19,036	1,028	6,426	59,70	40,3	6440000

Am niedrigsten wurde der Stickstoffgehalt des Serums in dem soeben schon erwähnten Falle von Carcinoma ventriculi gefunden (0,7934 g Stickstoff, 4,959 g Eiweiss), was wohl durch die vorhergegangene enorme Magenblutung erklärlich wird. Wodurch die grossen Differenzen in den v. Jakschen Serumwerthen und den unsrigen bedingt sind, können wir vor der Hand nicht entscheiden, möchten aber nur hervorheben, dass wir unsere Reagentien und Titer durch blinde Versuche öfter aufs genaueste controlirt haben.

Waren nun schon die soeben angeführten Schwankungen für den Stickstoffgehalt des Blutes und des Serums sehr beträchtliche, so sind die Differenzen, denen wir im Volum der corpusculären Elemente begegnen, noch bei weitem mehr in die Augen springend.



Gehalt der rothen Blutkörperchensubstanz an		Grösse eines rothen Blutkörperchens	Gehalt eines rothen Blutkörperchens an		In 100 ccm Blut sind enthalten			
					im Serum		in den Blutkörperchen	
Stickstoff	Eiweiss		Stickstoff	Eiweiss	Stickstoff	Eiweiss	Stickstoff	Eiweiss
pCt.	pCt.	in cmm.	in mg.	in mg.	g.	g.	g.	g.
5.288	33,05	0,00000007051	0,0000000037286	0,000000023304	0,7972	4,9825	1,899	11,867
5.533	34,60	0,00000007388	0,000000004088	0,00000002556	0,64	4,00	2,177	13,61
6,23	39,00	0,0000000794	0,000000004946	0,00000003097	0,418	2,611	3,061	19,134
6,48	40,5	0,00000007734	0,000000005011	0,000000031322	0,687	4,295	1,383	8,642
6,305	39,4	0,00000005323	0,0000000035615	0,00000002226	0,676	4,227	1,18	7,373
7,40	46,25	0,00000005486	0,0000000040459	0,000000025368	0,942	5,880	2,130	13,31
7.41	46,30	0,00000005174	0,000000003834	0,000000023955	0,912	5,7	0,706	4,41
5,8	36,25	0,0000000658	0,000000003816	0,00000002385	0,963	6,02	1,273	7,961
5,87	36,64	0,00000006339	0,000000003721	0,000000023226	0,7646	4,779	1,513	9,45
6.31	39,48	0,000000055108	0,000000003477	0,00000002177	0,949	5,93	1,589	9,931
7.08	44,25	0,00000005567	0,000000003946	0,00000002466	0,761	4,757	2,623	16,39
6,75	42,2	0,0000000625	0,00000004219	0,00000002637	0,7556	4,722	2,830	17,69
7,538	47,12	0,00000005994	0,000000004712	0,00000002824	0,7086	4,429	0,8052	5,032
6,03	37,69	0,000000062577	0,0000000037734	0,000000023585	0,6138	3,836	2,432	15,2

Hier liegen die Beobachtungen zwischen 49,1 ccm und 9,52 ccm körperliche Elemente in 100 ccm Blut. Die erste Zahl wurde bei einem 40jährigen Mann, welcher an florider Lungenphthise complicirt mit Lebercirrhose zu Grunde ging, beobachtet, der zweite Werth betrifft einen Kranken, welcher einer Lungentuberculose mit Amyloidentartung der Nieren, universellem Hydrops und urämischen Symptomen erlag.

Während wir nun aber für das Pferdeblut sowohl als auch für das Schweineblut eine directe Abhängigkeit des Gesammtvolums der körperlichen Elemente von der Zahl derselben constatirt hatten, so dass die Division des ersten Werthes durch den zweiten eine fast constante Grösse für das Volumen des einzelnen rothen Blutkörperchens bei verschiedenen Individuen derselben Thierart ergab, findet beim Menschenblut, wie wir



zunächst nur für pathologisches Blut feststellen möchten, eine derartige Proportionalität nicht statt und berechnen sich für das Volum des einzelnen Blutkörperchens unter krankhaften Zuständen sehr differirende Zahlen. Dieselben schwanken nach unseren Beobachtungen zwischen den Grenzwerthen 0,0000000794 und 0,00000005174 cbmm für 1 rothes Blutkörperchen.

Als wesentlichstes Ergebniss unserer vorliegenden Untersuchungen möchten wir jedoch die enormen Schwankungen des Procentgehaltes der rothen Blutkörperchensubstanz an Stickstoff resp. an Eiweiss bezeichnen. Dieser Werth ist ja, wie wir schon vorher erwähnten, bei dem unter physiologischen Verhältnissen gewonnenen Pferde- und Schweineblut ebenfalls durch eine constante Zahl repräsentirt. Beim Menschenblut aber fanden wir Differenzen von 5,288 g N und 7,538 g N in 100 ccm rother Blutkörperchensubstanz (33,05 g — 47,12 g Eiweiss). Wir möchten hier aber nochmals hervorheben, dass diese Schwankungen möglicherweise beim Blute gesunder Menschen nicht bestehen und dass hier ebenfalls, was durch besondere Versuche festgestellt werden müsste, eine constante Zusammensetzung der Blutkörperchensubstanz vorhanden ist.

Der obere Grenzwerth für den Stickstoffgehalt eines rothen Blutkörperchens wurde in dem Blute eines Lungenschwindsüchtigen bei 0,000000005011 mg N gefunden (0,000000031322 mg Eiweiss), der untere Grenzwerth bei 0,000000003477 mg N (0,00000002177 mg Eiweiss) in dem Blut eines an Herzklappenfehler mit schweren Compensationsstörungen verstorbenen Mannes.

Die bei Pferde- und Schweineblut von uns gemachte Beobachtung, deren wir vorher schon Erwähnung gethan haben, dass das defibrinirte Blut unter Umständen stickstoff- resp. eiweissreicher ist als das nicht defibrinirte Blut, fanden wir auch für das Menschenblut geltend. Es geht dies aus Versuch 4 unserer Abhandlung hervor. Es betrug hier der Eiweissgehalt des Blutes vor der Gerinnung 12,675 pCt. Eiweiss, nach dem Defibriniren 12,937 pCt. Eiweiss.

Die Angaben von v. Jaksch, dass einerseits bei vorhandenen Oedemen Hydrämie und dementsprechend ein niedriger Eiweissgehalt des des Blutes keineswegs immer constatirt werde, und dass andererseits hochgradigste Hydrämie resp. Hypalbuminämie nicht unbedingt Oedeme zur Folge habe, können wir nach unseren Versuchen ebenfalls bestätigen. In unseren Versuchen haben wir zwar nicht den Wassergehalt resp. Trockenrückstand besonders bestimmt, sondern die Beziehungen desselben zum Stickstoff resp. Eiweissgehaltes als selbstverständlich im umgekehrten Verhältniss von einander abhängig angesehen. Unsere Schlussfolgerungen sind deshalb nur aus den Eiweisswerthen gezogen.

Als Beispiel, dass hochgradige Hydrämie, d. h. Eiweissverarmung des Blutes vorkommen kann, ohne dass Oedeme vorhanden zu sein

brauchen, möchten wir den Versuch No. 13 anführen, in welchem der Stickstoffgehalt nur 1,5138 g N (9,46 g Eiweiss), sowie den Versuch No. 4, in welchem der Stickstoffgehalt 2,07 g N (12,937 g Eiweiss) betrug, ohne dass Oedeme vorhanden gewesen wären.

Dass aber umgekehrt hochgradige Oedeme nicht unbedingt mit Hydrämie vergesellschaftet zu sein brauchen, geht aus Versuch No. 10 hervor, wo der Stickstoffgehalt des Blutes 2,538 g N (15,86 g Eiweiss) zwar nicht sehr hoch, der Stickstoffgehalt des Serums von 1,268 g N (7,925 g Eiweiss) dagegen einer der höchsten von uns überhaupt beobachteten ist.

Auffallend war uns in unseren Versuchen eine Beobachtung, auf die hinzuweisen wir wenigstens nicht unterlassen möchten, und die vielleicht bei weiteren Versuchen bei gewissen Krankheiten als regelmässiger Befund sich herausstellen wird. Es ist dies nämlich die Thatsache, dass in allen unseren Versuchen, in welchen Blut von Kranken, welche an lang dauernder Albuminurie verschiedenster Ursache gelitten hatten, untersucht wurde, die Blutkörperchen auffallend klein waren (siehe Vers. No. 5, 6, 7, 10, 11), während der Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz sehr hohe Zahlen in diesen Fällen aufwies.

Zum Schlusse erlauben wir uns, Herrn Prof. Dr. Leichtenstern für das freundliche Interesse, mit welchem er diese Arbeit förderte, unseren ergebenen Dank auszusprechen.



XII.

Beiträge zur Kenntniss der acuten fibrinösen Pneumonie, insbesondere der Nierenveränderungen bei derselben.

Von

Dr. **Eug. Fraenkel,** und Dr. **F. Reiche,**
Prosector Secundärarzt
am Neuen Allgemeinen Krankenhause Hamburg-Eppendorf.

(Hierzu Taf. I.)

Die im Herbst vorigen Jahres während der Choleraepidemie uns in reichem Maasse gewordene Gelegenheit, die Nieren einer der schwersten und verheerendsten Infectionskrankheiten zu untersuchen, die Gleichartigkeit der dabei erhobenen Befunde, mehr aber noch einzelne gegen unsere Deutung derselben lautgewordene Bedenken veranlassten uns, seit Januar 1893 den Nierenveränderungen im Verlauf anderer Infectionskrankheiten mit wohlbekanntem Erreger besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden.

An diese Aufgabe, die zunächst rein pathologisch-anatomischer Natur war, schlossen sich dann weitere Fragen über concurrirende klinische, pathologische und bakteriologische Verhältnisse an, denen wir gleichzeitig gerecht zu werden versuchten.

Vor Allem kam für diese Untersuchungen die acute fibrinöse Pneumonie in Betracht, die Jahr für Jahr mit hohen Ziffern in unseren Krankenlisten und Todtentabellen figurirt.

So wurden in dem Zeitraum von 1889—1892 1200 Pneumoniker im Neuen Allgemeinen Krankenhaus aufgenommen, im Ganzen aber 1218 Lungenentzündungen auf den vier medicinischen Abtheilungen behandelt. Schon diese Zahlen erschliessen eine Reihe interessanter Momente. Die Morbidität an Pneumonie zeigt auch bei uns starke Schwankungen, die im Grossen und Ganzen jedoch eine alljährlich gleich verlaufende Curve darstellen. Die grössere Zahl der Erkrankungen gehört der ersten Hälfte des Jahres an, 762 von jenen 1200 Neuaufgenommenen, mithin 63,5 pCt. Juli, August, September und October haben eine auffällig



geringe Erkrankungsziffer. Sie hebt sich gegen Ende des Jahres, bleibt aber meist hinter der des Januar und Februar zurück, welche unter sich fast gleiche Verhältnisse darbieten. In die drei folgende Monate fällt dann der Gipfel dieser Curve.

Der Reihe nech waren die einzelnen Monate in diesen vier Jahren folgendermaassen belastet:

Januar—Juni:	114,	96,	158,	144,	140,	110	} 1200.
Juli—December:	59,	46,	60,	62,	80,	131	

Jedoch ist hierzu zu bemerken, dass diese Ziffern für Januar und December dadurch zu hoch sind, dass sich die Pneumonien zur Zeit der grossen Influenzaepidemie ungewöhnlich häuften: im December 1889 und Januar 1890 wurden 71 resp. 54 Kranke aufgenommen, während aus den anderen drei Jahren sich nur je 20 als mittlere Summe für diese Monate ergiebt.

Der März mit 13,2 pCt. der Gesammtzahl ist die am schwersten, August hingegen mit nur 3,8 pCt. die am wenigsten schwer betroffene Jahreszeit.

Bei einer Gruppirung der in dem erwähnten Zeitraum behandelten Kranken nach dem Geschlecht treten starke Differenzen in der Morbidität hervor. Es waren:

1889:	Männer	189,	Frauen	38,	zusammen	227,
1890:	„	271,	„	54,	„	325,
1891:	„	315,	„	89,	„	494,
1892:	„	204,	„	58,	„	262.

Unter 1218 Kranken befanden sich mithin 979 männliche und 239 weibliche Patienten, oder 80,38 pCt. zu 19,62 pCt. Von diesen verstarben insgesammt 234 und zwar 179 Männer und 55 Frauen, was für erstere eine Sterblichkeit von 18,3 pCt., für letztere von 23 pCt., im Ganzen aber von 19,2 pCt. bedeutet.

Die Wichtigkeit grosser Zahlenreihen für statistische Zwecke bestätigt sich aufs Neue, wenn wir diese Ziffern in ihre Componenten zerlegen. Die Mortalität schwankte im Einzelnen in sehr bermerkenswerther Weise. Es starben:

1889:	Männer	36 = 19 pCt.,	Frauen	2 = 5,3 pCt.,	zusammen	38 = 16,7 pCt.
1890:	„	43 = 15,9 „	„	15 = 27,8 „	„	58 = 17,85 „
1991:	„	51 = 16,2 „	„	26 = 29,2 „	„	77 = 19,1 „
1892:	„	49 = 24 „	„	12 = 20,7 „	„	61 = 23,3 „

Im laufenden Jahre nun kamen, im Licht obiger Zahlen betrachtet, recht schwere Pneumonien zur Beobachtung. Die Mortalität in den ersten 6 Monaten betrug 25 pCt., in den folgenden 18 Wochen 23,5 pCt. Die Aufnahme vom 1. Januar bis 5. November belief sich auf 248; die Hauptzahl der Erkrankungen fiel zwischen Ende April und Anfang Juni,



die grösste Mortalität aber in die früheren Monate. Die angeschlossene Curve veranschaulicht die Fälle im Einzelnen:

		Alter der Aufgenommenen:					
	Zahl.	1—5,	6—15,	16—30,	31—60,	über 60 Jahre.	Todte.
1.— 4. Woche	15	—	2	6	7	—	3
5.— 8. „	29	2	—	9	18	—	13
9.—12. „	20	1	1	14	3	1	4
13.—16. „	27	—	2	13	11	1	13
17.—20. „	46	—	3	19	21	3	8
21.—24. „	34	—	9	14	11	—	2
25.—28. „	24	—	2	10	12	—	2
29.—32. „	13	—	3	5	4	1	1
33.—36. „	12	—	0	4	6	2	3
39.—40. „	16	1	2	5	8	—	3
41.—44. „	12	—	2	3	6	1	9
	248	4	26	92	107	9	61
				248.			

Von diesen 61 Todten schlossen wir nach der Autopsie 16 Fälle wegen gleichzeitig bestehender Complicationen, wie Herzfehler, alter Nephritiden, Lebercirrhosen und tuberculöser Heerde aus; einen Fall einer fast totalen Hepatisation eines Unterlappens bei einem älteren Manne deswegen, weil sich herausstellte, dass man es mit confluirten Bronchopneumonien zu thun hatte, die anatomisch wie ihrer Aetiologie nach einem anderen Krankheitsprocess angehörten.

44 Mal handelte es sich um echte fibrinöse Pneumonien. Diese Zahl wurde in der Folgezeit noch durch einen Einzelfall bei einem kleinen Kinde auf 45 vermehrt.

Bei Wiedergabe der Krankengeschichten und pathologisch-anatomischen Befunde beabsichtigen wir, nur die wichtigsten Punkte kurz hervorzuheben. Bezüglich der klinischen Beobachtungen sei vorausgeschickt, dass in der grossen Mehrzahl dieser Fälle wohlcharakterisirte Lungenentzündungen mit typischem Krankheitsbeginn und unzweideutigem objectivem Befund, vor Allem also an den Lungen, vorlagen, dass wir desshalb von Aufzählung der einzelnen Symptome absehen und uns nur knapper Hinweise bedienen können.

Die Reihenfolge und Ordnung der Fälle geschah nach der Krankheitsdauer.

1. Robert K., 19 Jahre alt. Aufgenommen am 18. Juni 1893, gestorben am 19. Juni, vor Ende des ersten Krankheitstages.

Körperlich kräftig entwickelter, psychisch aber seit seiner Kindheit sehr zurückgebliebener junger Mann. Er soll nur gelegentlich an leichtem Husten, nie an einer ernsteren Affection gelitten haben. Bereits am ersten Krankheitstage aus den Alsterdorfer Anstalten für Geistesschwache dem Neuen Allgemeinen Krankenhaus überwiesen, kommt er im allerschwersten Zustande dort zur Aufnahme, bewusstlos, cyanotisch, mit versagender Herzaction und Respiration. Ueber dem linken Unterlappen



Zeichen von Infiltration, auf den übrigen Lungenpartien reichliche katarrhalische Geräusche. Trotz starker Excitantien nach wenigen Stunden Exitus letalis.

Autopsie 8 Stunden post mortem: Schädeldach und Gehirn ohne Besonderheit. Herzbeutel ohne Erguss, Herzfleisch fest, ohne Trübungen und Fleckungen, die Wand des rechten Ventrikels ein wenig hypertrophirt. Der linke Vorhof ist leicht erweitert, die Sehnenfäden und der Rand der Mitralklappe sind verdickt, ungefähr in der Mitte desselben sitzen mehrere zarte Excrescenzen. Die Pleura des linken Lungenunterlappens hat einen trüben Glanz; derselbe ist luftleer, in toto frischroth hepatisirt. Uebrige Lungen reich an blutigem Schaum. Milz von normaler Grösse und Consistenz, 12 : 5 : 4 cm. Nieren leicht aus der Kapsel lösbar, hyperämisch; die Schnittfläche zeigt eine leicht opake trübrothe Färbung und normale Breitenverhältnisse von Rinde und Marksubstanz; Grösse rechts 10,5 : 7 : 2,75 cm, links 10,25 : 5 : 3 cm. Uebrige Organe ohne Befund.

Ausstrichpräparate von unter allen Cautelen entnommenem frischem Milzsaft auf schrägerstarrtem Agar-Agar weisen nach 24stündigem Stehen im Brutschrank bei 37° mehrere hirsekorngrosse, weisse Colonien auf, welche, wie Deckglaspräparate mit Carbolfuchsin gefärbt darthun, aus Reinculturen von einem kurzen ovalen Bacillus bestehen; Impfung von mit gleicher Vorsicht gewonnenem Saft aus dem Parenchym der frisch aufgebrochenen Niere auf Agar im Ausstrich lässt neben den obigen Colonien noch vereinzelte sehr viel kleinere, wassertröpfchenartige aufgehen, welche sich, wie an gefärbten Deckglastrockenpräparaten kenntlich, als aus Diplococcus lanceolat. (Fraenkel) zusammengesetzt herausstellen.

Die mikroskopische Untersuchung in Alkohol gehärteter, mit Hämatoxylin-Eosin, Carbolxylol und Canadabalsam behandelter Nierenstückchen ergiebt eine starke Ueberfüllung der arteriellen und venösen Gefässe, vorzüglich an der Grenzschicht, aber nirgend Hämorrhagien ins Parenchym. Die Marksubstanz ist frei, während in der Rinde sich nur sehr spärlich normale Stellen auffinden lassen. Hier treten diffuse, an Schwere aber variirende Veränderungen zu Tage; neben einander liegen Partien von wechselnder Ausdehnung, bald nur einzelne Zellgruppen, bald grössere Strecken gewundener und gerader Rindencanälchen betreffend, in denen, bei erhaltener Zellconfiguration, die Kerne des Epithels ihr Tinctionsvermögen völlig oder fast völlig eingebüsst haben und andere, in denen eine erhebliche Schwellung des Protoplasma besteht, wodurch fast völliger Verschluss des Lumens einzelner Tubuli contorti herbeigeführt worden ist, oder aber eine körnige Auflockerung mit Zerfall des Protoplasma. Letztgenannte Alteration ist die am meisten verbreitete. Die Malpighi'schen Körperchen zeigen normalen Endothelsaum und normale Kernfärbung, im freien Kapselraum sieht man geringe Mengen eines feinkörnigen Materials abgelagert. Das interstitielle Gewebe ist durchweg intact. In den abführenden Canälchen fehlen Cylinder, nur einmal trafen wir in einem Henle'schen Schleifenschenkel auf eine bröcklige, das Lumen verschliessende cylinderähnliche Masse.

Färbungen nach Gram-Weigert demonstriren neben einzelnen kurzen Bacillen spärliche diffus verstreute wohlcharakterisirte Fraenkel'sche Kapselkokken in diesen Schnitten. Mehrfach liess sich feststellen, dass die letzteren im Lumen der gewundenen Canälchen gelegen waren, — die correspondirenden Gewebstheile aber boten keine besonders starken Veränderungen des Epithels dar.

Mikroskopische Schnitte aus der Leber zeigten vereinzelte Hämorrhagien ins Parenchym. Bakterienfärbung nach Weigert fiel in jeder Beziehung negativ aus.

Gleich nach der Section wurde unter aseptischen Vorsichtsmassregeln aus dem Innern des Nierenparenchyms ein ca. $^3/_4$ cm grosser Würfel ausgeschnitten und einem Kaninchen unter die Rückenhaut gebracht. Das Thier starb $2^1/_2$ Tage später.



Am Ort der Impfung bestand eine fünfmarkstückgrosse Nekrose des Unterhautgewebes, mit reichlichem Oedem der Umgebung. Milz vergrössert, Peritonealhöhle und Darmschlingen ohne Besonderheiten. Deckglaspräparate aus jenem Oedem weisen sehr reichliche lanzettförmige Kapseldiplokokken auf, aus dem Blut spärliche. Auf Agar-Agar wachsen sowohl aus dem Blut wie aus dem Oedem nach 24tägigem Stehen im Brutschrank Reinculturen derselben Mikroorganismen. Mikroskopisch weist Niere und Leber des Kaninchens völlig normale Verhältnisse auf.

2. August W., 32 Jahre alt. Aufgenommen und gestorben am 17. April 1893 nach $2^1/_2$tägigem Bestand der Krankheit.

Früher immer gesunder, kräftiger, sehr fettleibiger Mann, Potator. Leicht ikterische Hautfärbung. Temperatur 38°, Puls 144, die Herztöne sind rein. Der linke Oberlappen ist befallen. Leberdämpfung stark nach unten verbreitert. Urin nicht zu erlangen. Tod nach wenigen Stunden des Krankenhausaufenthaltes.

Autopsie 23 Stunden post mortem: Pia stark ödematös. Herzfleisch schlaff, blass. Rechterseits vielfache alte breite Pleuraadhäsionen, linke Pleura costalis und parietalis gelbfibrinös beschlagen. Der Oberlappen der linken Lunge ist derb, vergrössert, roth hepatisirt mit gekörnter Schnittfläche. Kleine schlaffe Milz, 9,8 : 4 : 3 cm. Fettleber. Die Kapsel der Nieren haftet nicht; letztere geschwollen, ihre Schnittfläche trübe, blutreich. Maass: links 11,5 : 6 : 4 cm, rechts 13 : 6,5 : 3,5 cm.

Untersuchung der nach Alkoholhärtung mit Hämatoxylin-Eosin und Picrolithioncarmin behandelten Nierenschnitte legt ein Fehlen aller Veränderungen in der Marksubstanz und am gesammten Zwischengewebe dar. In der Corticalschicht wird Schwellung und Lockerung des Protoplasma inselweise angetroffen, überwiegend häufig jedoch weite Strecken, in denen die Kerne der Epithelien geschwunden sind oder ihre Tinktionsfähigkeit mehr oder weniger verloren haben, ein Befund, der an mit Unna'scher Methylenblaulösung gefärbten Präparaten besonders deutlich hervortritt. Sehr viele Bowman'sche Kapseln sind von einem körnigen Detritus erfüllt, Glomeruli unverändert. Einmal sahen wir einen deutlichen Cylinder in einer Henle-schen Schleife. Mit Hilfe der Weigert'schen Bakterienfärbung lassen sich spärliche Kapseldiplokokken in der Rinde auffinden.

Schnitte aus der Leber mit Hämatoxylin und Unna'scher Lösung tingirt zeigen ausser reichlichen Depositionen von Fett, normale Bilder; das interstitielle Gewebe ist frei.

Im Pankreas (Alkoholhärtung) liegen innerhalb weiter Bezirke unveränderten Gewebes einzelne wechselnd grosse Zellcomplexe, deren Kerne bei verschiedenen Tinktionsmethoden ganz oder nahezu ungefärbt geblieben sind; Färbungen auf Bakterien fallen negativ aus.

3. Ernst S., 43 Jahre alt. Aufgenommen und gestorben am 7. April 1893 nach $2^1/_2$tägiger Krankheitsdauer.

Kräftiger Maurer, Potator. Cyanose, Unruhe, Verwirrtheit. Kein Herpes. Der Lobus inferior der rechten Lunge ist infiltrirt. Zunge trocken. Leber etwas vergrössert, Milz klein, häufige Diarrhoeen. Urin enthält Albumin, kein Blut, spec. Gew. 1027. Puls 140. Temperatur 39,5°, praemortal 40°.

Autopsie 15 Stunden post mortem: Linker Ventrikel leicht hypertrophirt, Myokard und Herzklappen normal. Die rechte Lunge hat am Apex mehrere strangförmige Adhäsionen; unten hinten im rechten Pleuraraum an 150 ccm eines trüben, flockigen Exsudats. Der rechte Unterlappen ist roth-hepatisirt, der linke untere Lungenlappen ist hyperämisch. Milz klein. Mässige Fettleber. Nieren ziemlich gross, leicht aus der Kapsel zu lösen, Parenchym trübe. Uebrige Organe makroskopisch normal.



Aus den Nieren gehen bei Züchtung auf Agar-Agar (in der bei Fall 1 beschriebenen Weise) Kolonieen von Diplococcus lanceolatus ohne Beimengung von anderen Mikroorganismen an.

Einem kräftigen Kaninchen wurde gleich nach der Section ein 5 □mm grosser Würfel Nierenparenchym unter möglichster Beachtung aseptischer Cautelen unter die Rückenhaut eingeführt; Schluss der Wunde mit Watte und Collodium. Das Thier starb am Beginn des 9. Tages. Es war äusserst abgemagert. Von der Impfstelle links hinten oben am Rücken aus hatte sich eine diffuse phlegmoneartige Erkrankung des Unterhautgewebes und der Musculatur am Rücken entwickelt, welche sich auf die Subcutis der linken Bauch- und Brustseite, sowie der linksseitigen Extremitäten forterstreckte. In der Regio abdominalis war es zur Bildung von dickflüssigem, homogenem gelbem Eiter gekommen. In directer Nachbarschaft der phlegmonösen Partieen spärliches Oedem. Im Herzbeutel klarer Erguss, keine Fibrinniederschläge. Milz geschwollen. Auf den sonst glatten glänzenden Darmschlingen haften einzelne kleine Fibrinflöckchen. Von dem eingeimpften Stückchen menschlicher Niere lag noch ein grauverfärbter, stinkender Fetzen am Ort der Inoculation; in den aus ihm nach Alcoholhärtung und Celloidineinbettung gewonnenen Schnitten liessen sich nach Unterfärbung mit Lithioncarmin und Weigert'scher Bacterienfärbung in dem diffus tingirten, aber noch Nierenstructur verrathenden Gewebe neben reichlichsten Kokken- und Stäbchenhaufen mehrfach wohl charakterisirte einzelne oder zu mehreren gruppirte Kapseldiplokokken nachweisen. Ringsherum am Rand befand sich eine dichte Zone von Rundzellen. Im flüssigen Eiter vom Bauch, sowie in der necrotischen Musculatur nahe der Impfstelle fanden sich plumpe, kurze, ovale Stäbchen, Kokken und Kapseldiplokokken, im Oedem an der Brust und am Anus dieselben Arten mit starkem Ueberwiegen der Kapselkokken; letztere waren in den peritonealen Flöckchen fast ausschliesslich vorhanden. Sie waren auch im Blut mikroskopisch vereinzelt auffindbar und gelangten mittelst Culturverfahrens auf Agar-Agar nach 24 Stunden (bei 37 °) in Reincultur zur Entwicklung. In den nach Verimpfung von Fibrinflöckchen der Darmserosa auf Agar entstehenden Kolonien fanden sich neben ovalen Stäbchen gleichfalls Fraenkel'sche Diplokokken.

Mikroskopisch fallen bei in Alkohol und in Müller'scher Lösung gehärteten Nierenstückchen von Fall 3 in der Rindensubstanz weitverbreitete Bezirke auf, in denen nach Hämatoxylin-Eosin- oder Pikrolithioncarmin-Färbung eine diffuse Tinction des nach Gestalt und Grösse erhaltenen Protoplasma der Epithelien besteht, Kerne aber nicht differenzirt oder als schwachgefärbte Schollen imponiren. Diese Veränderungen umfassen ganze Complexe von Tubuli contorti, zahlreiche Henle'sche Schleifen, sowie auch viele in den Markstrahlungen verlaufende gerade Canälchen. An anderen Stellen, wo die Kerne deutlich erhalten sind, begegnen wir am secernirenden Epithel einer reichlichen Protoplasmaabstossung, wodurch das Lumen dieser Canälchen mehr oder weniger mit faserigem oder körnigem Detritus erfüllt erscheint. In den Bowman'schen Kapseln liegen fast durchweg feinkörnige Massen, denen mitunter zartgefärbte scheibenartige Gebilde beigemischt sind, welche den Eindruck necrotischer Zellen machen. Hin und wieder ist zwischen Epithel und seiner basalen Stützmembran feinkörniges Material interponirt. Alle diese Alterationen hören an der Grenzschicht auf, die Marksubstanz ist frei. Desgleichen das interstitielle Gewebe. Cylinder fanden wir nicht. Durch Weigertfärbung gelang der Nachweis zahlreicher lancettförmiger Kapseldiplokokken in der Nierenrinde; sie sind herdweise, oft in dichten Schwärmen und Haufen im Lumen quer- und längsdurchschnittener Gefässäste gelegen, an anderen Orten in den intertubulären Capillaren, vereinzelt auch im Lumen von gewundenen Canälchen; zuweilen liess sich über ihre Localisation nichts Sicheres aussagen. Intraleukocytär lagen die Diplokokken niemals. Constante Be-



ziehungen zwischen Diplokokkenanhäufungen und den geschilderten Veränderungen am Nierenepithel waren nicht zu ermitteln. Die Glomeruli waren im Allgemeinen frei; gelegentlich lagen vereinzelte Pneumokokken in den Capillarschlingen; einmal begegneten wir in einer Bowman'schen Kapsel mit sonst anscheinend intactem Knäuel einem ungewöhnlich dichten Diplokokkenhaufen.

Sowohl in den in Alkohol wie in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Pancreasstückchen fanden wir, in den verschiedenen Schnitten in sehr variirender Extensität, über viele Lappen des Parenchyms verbreitet Epithelveränderungen der Art, dass das Protoplasma einen tieferen und matteren Farbenton angenommen hatte, von den Kernen hingegen günstigsten Falles nur noch Trümmer erkennbar sind. Kapselkokken finden sich in diesen im Zustand der Coagulationsnecrose befindlichen Parenchymabschnitten nicht, reichliche hingegen in dem an sich unveränderten interacinösen Gewebe.

In der Kaninchenniere tritt Schwellung und Auflockerung des Rindenepithels mit Abstossung des Protoplasmas in verschieden ausgesprochener Hochgradigkeit hervor. Daneben sieht man Epithelnecrosen in einzelnen gewundenen Canälchen. Cylinder sind selten. In den Bowman'schen Kapseln liegt ein oft dichtes amorphes Material, mit Zellen und Zellkernen in einzelnen Fällen untermengt.

4. Jakob A., 39 Jahre alt. Aufgenommen 28. April, gestorben 29. April 1893 mit Ende des dritten Krankheitstages.

Musculös gebauter Mann mit starkem Panniculus adiposus, Potator, der vor 2 Jahren Delirium tremens überstand, sonst aber gesund war. Er wird mit beginnendem Delirium aufgenommen. Hautfarbe leicht icterisch. Rechts hinten mitten am Thorax bronchitisches Rasseln und pleuritisches Reiben; rubiginöses Sputum. Herpes. Leber und Milz vergrössert. Der Urin enthält Albumin, Spuren Bilirubin, viel Urobilin, kein Blut, reducirt nicht und wiegt 1028. Temp. um 39°. Unter schweren Delirien Exitus.

Autopsie 25 Stunden p. m.: Gesicht cyanotisch, an Beinen, Armen und Schultern zahlreiche Ekchymosen. In der Aorta ascendens einzelne sclerotische Herde. Linke Lunge frei, im hinteren unteren Theil des rechten Oberlappens auf der Pleura oberhalb eines faustgrossen, dunkelgraurothen, luftleeren pneumonischen Herdes fibrinöse Beschläge. Die Lungengefässe sind frei. Milz brüchigweich, dunkelroth, 13,5 : 8 : 3 cm. Nierenoberfläche glatt mit sehr vereinzelten kleinen Cystchen. Schnittfläche hyperämisch, Rindenschicht verbreitert, trübe. Maasse links 12 : 5,5 : 3,5 cm., rechts 12,5 : 6 : 3,5 cm. Fettleber 31 : 19 und 16 : 10 cm. Oedem der Pia und starker Blutreichthum ihrer Gefässe. Uebrige Organe makroskopisch unverändert. Nach Weigert gefärbte Schnitte aus dem hepatisirten Lungenbezirk ergeben neben cellulären Elementen Anfüllung der Alveolen mit dichtem fädigem Fibrin sowie mit zahlreichen Pneumococcen.

In Schnitten durch die in Alcohol gehärteten Nieren finden sich neben normalen Zonen andere ausgebreitete, in denen das Epithelprotoplasma mässig geschwollen; hin und wieder sind in den Tubuli contorti mehrere zusammenliegende oder einzelne Zellen sichtbar, in denen die Kerne kaum oder nicht tingirt sind, ein Verhalten, das in den geraden Canälchen der Markstrahlungen an vielen Stellen in sehr viel grösserer Ausdehnung zu Tage tritt. Die Glomerulusschlingen füllen die Kapsel voll aus, sehr selten ist an ihrer Innenfläche ein feinkörniger Saum von amorphem Material sichtbar. Die Capillaren der Niere sind überfüllt. Nirgend Hämorrhagieen. Cylinder fehlen. Das interstitielle Gewebe ist intact. Die Markkegel bieten normale Bilder. Mittelst Weigert'scher Bakterienfärbung gelingt der Nachweis von Pneumokokken in mehreren der grösseren Gefässäste. Schnitte durch die Leber bestätigen



die schon nach dem makroskopischen Aussehen angenommenen Fettdepositionen in den peripheren Theilen der Acini. Ausserdem stellenweise starke Ectasie der Capillaren mit Schwund der angrenzenden Leberzellenbalken.

5. Klaus E., 32 Jahre alt. Aufgenommen 18. Februar, gestorben 21. Februar gegen Ende des vierten Krankheitstages.

Früher gesunder, kräftiger Arbeiter, der im August 1892 einen kurzdauernden, starken Darmcatarrh (Cholera?) überstand. Der rechte obere Lungenflügel war infiltrirt; das Herz bot normalen Befund, der Puls war anfänglich kräftig. Urin hochgestellt, an Menge vermindert, enthält Albumen in geringer Menge und hat das spec. Gew. 1012. 21. Februar: Während des Aufenthaltes hier Continua zwischen 39°—40,4°, der Puls betrug 124—136, die Respiration stieg von 24 auf 36. Tod unter rasch sich entwickelnder Herzschwäche; Durchfall wurde anhaltend beobachtet, die Haut nahm eine leicht icterische Färbung an.

Autopsie 14 Stunden p. m.: Oberlappen der rechten Lunge grauroth hepatisirt, Unterlappen angeschoppt. Bronchien der ganzen linken Lunge reichlich schleimgefüllt und injicirt. Mässiger Grad von Fettleber. Sonst keine Besonderheiten.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erhellt, dass die Veränderungen in der Niere auf die Corticalschicht beschränkt sind. Hier liegt über weite Strecken eine starke Auflockerung und vielfach unregelmässiger Zerfall des dem Lumen der gewundenen Kanälchen zugekehrten Epithelprotoplasma vor. Die Kerne der Epithelien sind wohlgefärbt, das interstitielle Gewebe, sowie die Gefässe unverändert. Die Kapseln der Glomeruli erscheinen sehr gross, in ihnen ist vielfach ein reichlicher formloser Detritus deponirt, die Glomerulusschlingen sind zum Theil verschieden stark kollabirt. Durch Weigertfärbung lassen sich spärliche lancettförmige Diplokokken in Gefässästen nachweisen.

Schnitte aus der Leber zeigen am interstitiellen Gewebe normale Verhältnisse, in vielen Leberzellen grosse Fetttropfen. — Im Pancreas an Epithel und Zwischengewebe normale Verhältnisse.

6. Matthias T., 40 Jahre alt. Aufgenommen am 25. März, gestorben am 28. März, im Beginn des 5. Tages.

Starkknochiger Maurer, der vor 6 Jahren Lungenentzündung überstand. — Der linke Unterlappen war jetzt befallen. Herz normal, periphere Gefässe arteriosklerotisch. Milz und Leber nicht vergrössert. Urin, reichlich gelassen, enthielt Chloride in normaler Menge, kein Albumen, kein Pepton. Er blieb bis zuletzt albumenfrei. Diarrhoen im ganzen Verlauf. Hohes Fieber. Ein, wie die Punction erwies, seröses Exsudat bildete sich in den letzten 2 Tagen in dem linken Pleuraraum aus. Tod unter wachsender Dyspnoe.

Autopsie 20 Stunden post mortem: In der rechten Lunge mässiges Oedem. Im linken Cavum pleurae leicht getrübtes Exsudat von ca. 350 ccm und dicke frische Fibrinniederschläge; am Oberlappen alte pleuritische Adhäsionen; der Unterlappen grauroth hepatisirt. — Herzfleisch ohne Trübungen und Fleckungen, Klappenapparat zart. Milz weich, blutreich, 11 : 7 : 3 cm. Leber blutreich. Nieren makroskopisch ohne Besonderheit. — Pia hyperämisch, übrige Organe normal. Mikroskopische Untersuchung der Leber: normale Bilder; der Nieren: strotzende Füllung der interlobulären Arterienästchen, besonders in den Abschnitten nahe der Oberfläche. Am Epithel der gewundenen Kanälchen weitverbreitet eine zum Theil hochgradige Schwellung des dem Canälchenlumen zugewandten Protoplasmas. In den Kapselräumen sehr vieler Glomeruli feinkörniges Exsudat. Reichliche Cylinder in den Henle'schen Schleifen. Interstitielles Gewebe und Epithel der Marksubstanz intact.



7. Hermann C., 49 Jahre alt. Aufgenommen am 9. August, gestorben am 18. August, fast 4½ Tage nach dem Beginn der Krankheit.

Musculöser Mann, Maler, der vor 1 Jahr hier wegen Bleikolik in Behandlung stand, seines Wissens sonst immer gesund war. Kein Potus. Herzbefund normal. Sehr beschleunigte Athmung; rechte ganze Lunge ergriffen, auf der linken katarrhalische Geräusche. 12. August: Auch der Unterlappen der linken Lunge ist ergriffen. Exitus in raschem Collaps. Der Puls betrug im ganzen Verlauf 112—120, das Fieber überschritt nie 39,7°, remittirte bis 38,1°. Es bestand Durchfall, der Urin wies nur am ersten Tag Spuren Albumen auf, war späterhin frei, Mengen reichlich, spec. Gew. 1008—1011; er enthielt wenig Indoxyl, gab die Ehrlich'sche Diazoreaction.

Autopsie 22 Stunden post mortem: Herzfleisch ohne Fleckungen, Klappen normal, starke Hypertrophie des linken Ventrikels. Ausgebreitete Arteriosklerose der Aorta. Beiderseitig alte strang- und flächenförmige pleuritische Verwachsungen; rechte Lunge rothgrau, unterer Lappen der linken frischroth hepatisirt; Oberlappen blutreich, ödematös. Erhebliche schlaffe Milzschwellung. Mesenterial- und Bronchialdrüsen weich intumescirt. Nieren kleiner als normal, Kapsel schwer zu trennen; die Nierenoberfläche granulirt, die Rindensubstanz auf den Durchschnitt verschmälert. — Pia blutreich; zwei kleine apoplectische Cysten lagen links an der äusseren Peripherie des Linsenkerns. Mikroskopischer Befund: In den Nieren eine alte, durch die ganze Dicke des Parenchyms reichende, Rinde und Mark umfassende interstitielle Nephritis; Glomerulusschrumpfungen, Rundzellenanhäufungen und Verbreiterung des Zwischengewebes und Narbenbildung. In den zum Theil ektatischen Harnkanälchen in der Umgebung dieser bindegewebigen Partien sehr reichliche hyaline Cylinder. Am Epithel der gewundenen Canälchen sehr prononcirter Protoplasmazerfall und Abstossung der dem Canälchenlumen zugekehrten Protoplasmapartien. Exsudate in Bowman'schen Kapseln. Die Weigert'sche Bakterienfärbung stellt die Anwesenheit ganz ausserordentlich zahlreicher Kapseldiplokokken fest, vorzüglich in den grösseren Nierengefässen, sodass man in kleinen venösen Aestchen bis 20 und mehr derselben zählen kann. Weniger zahlreich finden sie sich in den intertubulären Capillaren; ihr Vorkommen ist nirgend an Leukocyten gebunden.

Schnitte aus der Leber ergeben Abwesenheit pathologischer Processe, im Pankreas hingegen ist im Bereich verschiedener Acini eine grosse Anzahl von Drüsenzellen im Zustand der Coagulationsnekrose. Das Protoplasma der letzteren färbt sich mit Eosin schmutzigroth, die Zellkerne tingiren sich mit kernfärbenden Mitteln gar nicht mehr. Weigertfärbung lässt in diesen nekrotischen Partien keine, wohl aber in dem intacten interstitiellen Gewebe vereinzelte Fraenkel'sche Diplokokken hervortreten.

8. Friedrich F., 40 Jahre alt. Aufgenommen am 20. Februar, gestorben am 25. Februar nach 4½ Krankheitstagen.

Kräftiger, früher gesunder Arbeiter, wurde wegen Durchfalls unserer Beobachtungsstation auf Cholera überwiesen, erkrankte am folgenden Morgen mit starkem Schüttelfrost und Temperaturanstieg, es entwickelte sich eine Infiltration des linken unteren, später auch des oberen Lungenlappens. Stühle diarrhoisch, ohne Kommabacillen. Urin relativ reichlich gelassen, uratreich, mit Spuren Albumen; Chloride anfänglich vermindert. Exitus unter wachsender Dyspnoe.

Autopsie 18 Stunden post mortem: Pleura links mit fibrinösen Auflagerungen, keine Adhäsionen; die ganze linke Lunge roth hepatisirt. Kein Milztumor. Nieren erscheinen an Oberfläche und Durchschnitt makroskopisch normal, Grösse links 11,5 : 6 : 4 cm, rechts 13 : 5 : 3,5 cm. Uebrige Organe ohne Befund. Mikroskopische Untersuchung der in Alkohol und Müller'scher Lösung gehärteten Nieren:



Keine interstitielle Veränderungen, parenchymatöse nur in der Corticalschicht. Ueber weite Strecken starke Auflockerung und Zerfall des Protoplasmas, im Lumen der Tubuli liegen dann homogene, amorphe oder aus gröberen Schollen gebildete Massen; an einer Stelle scheinen auch mehrere rothe Blutzellen in einem so blockirten Canälchen zu liegen. Häufig trifft man auf Stellen, an denen die Kerne ihr Färbungsvermögen verloren haben; es handelt sich aber immer nur um einzelne Zellen im Innern von gewundenen Canälchen. Hyaline Cylinder in wechselnder Reichlichkeit in gewundenen und geraden Canälchen. In vielen Bowman'schen Kapseln körnige Depositionen mit spärlichen Zellen und Kerntrümmern, welche letztere durchweg peripher gelegen sind. Starke Füllung der Gefässe bis in die Capillaren, vorwiegend an der Grenzschicht.

Nach Weigert'scher Bakterienfärbung vorher mit Lithioncarmin behandelter Schnitte treten, im Ganzen aber nur spärlich, lanzettförmige Diplokokken in Gefässästen, in intertubulären Capillaren, einmal auch im Lumen eines Harncanälchens hervor.

9. Jochim T., 44 Jahre alt, aufgenommen am 18. Mai, gestorben 19. Mai nach 4 Tagen und 15 Stunden.

Muskulöser Steinbrügger mit starkem Knochenbau, aber rechtsseitiger Skoliose der Brustwirbel. Kommt mit Delirium tremens auf die Station. Herzbefund normal. Leber vergrössert. Milz klein. Urin ohne Eiweiss, Blut und Zucker. Diarrhoen. Exitus nach 12 Stunden im Anschluss an 3 schwere alkoholepileptische Attacken mit Temperaturanstieg bis 41,3°.

Autopsie 13 Stunden post mortem: Herz schlaff, Pericard frei. Kleine subendocardiale Blutungen an der der linken Herzkammer zugekehrten Septumfläche. Herzfleisch mattbräunlich. Mässiges Atherom der Aorta ascendens. Pleurahöhlen obliterirt. Linker Lungenunterlappen derb, luftleer, auf dem Schnitt gekörnt, dunkelroth. Milz 12:7:2,7 cm. Nierenoberfläche glatt, Rinde trübe, nicht verbreitert; Maasse links 11:6,5:2,75, rechts 11:6:2,75 cm. Fettleber. — Pia ödematös, ihre Venen überfüllt; leptomeningitische Trübungen. Seitenventrikel des Grosshirns ziemlich reichlich wässrig gefüllt. Viel Serum entfliesst dem Duralsack. — Mikroskopische Untersuchung: vom Pancreas normale Bilder, in der Leber reiche Fettablagerungen in den peripheren Zonen der Acini. In den Nieren besteht, deutlich besonders an in Müller'scher Lösung gehärteten Präparaten, starke Füllung der intertubulären Capillaren, vor Allem der Grenzschicht. Die nur die Rinde betreffenden und auf das Epithel beschränkten Veränderungen stellen sich als Schwellung und Zerfall des Protoplasma über weite Complexe gewundener Kanälchen und Henle'scher Schleifen hin dar, die Kerne sind wohl erhalten, in den Lumina liegt dichtes hyalines und feinkörniges Material, oft ein gitterartiges Netzwerk bildend, sodass, auffallend prägnant in längsgetroffenen geraden Kanälchen der Markstrahlungen, ein siebähnliches Aussehen entsteht. Den Glomerulusschlingen sitzt vielfach ein Saum körniger Massen auf, in denen hier und da einzelne rothe Blutzellen und sehr selten auch gut tingirte Kerne hervortreten. Längs- und quergetroffene hyaline Cylinder in grosser Anzahl in den Henle'schen Schleifenschenkeln.

10. Johann H., 33 Jahre alt, aufgenommen 6. Februar, gestorben 7. Februar, am Ende des 5. Krankheitstages.

Kräftiger Maurer im Collaps mit starker Dyspnoe aufgenommen. Temp. 37,7°, Puls 116, Resp. 52. Rechter unterer Lungenlappen infiltrirt; rechts vorn pleuritisches Reiben. Ueber der stark nach rechts verbreiterten Herzdämpfung lautes pericarditisches Schaben, Herztöne schwach, rein, der zweite Pulmonalton verstärkt. Im Urin kein Albumen.



Autopsie 19 Stunden post mortem: Beide Pleurahöhlen ohne Erguss. Unterlappen der rechten Lunge grauroth hepatisirt, im unteren Theil des linken Unterlappens rothe Hepatisation. Rechter Mittellappen frei, aber, wie der Unterlappen auch, mit fibrinösen Pleurabeschlägen. Uebrige Lungenpartien hyperämisch, ödematös. Bronchialdrüsen weich geschwollen. Im Herzbeutel über 200 ccm gelber, trüber Flüssigkeit mit Fibrinflocken. Cor villosum. Herz normal gross, schlaff, Myocard makroskopisch unverändert, Klappen intact. Milz nicht geschwollen. Leber vergrössert, geringer Grad von Fettleber. Nieren trübe, blutreich, Kapsel leicht abziehbar.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: An einer Stelle trafen wir auf einen bindegewebig verödeten Glomerulus, sonst fehlten interstitielle Processe. Kerne überall wohl erhalten, gut tingirt; in der Corticalsubstanz verschieden grosse Herde, in denen in zum Theil sehr wechselnder Intensität eine körnige Auflockerung und Zerbröcklung des Parenchyms an seiner dem Kanälchenlumen zugekehrten Seite Platz gegriffen hat. Körniges Exsudat, stellenweis mit Kernen und Kerntrümmern in den Glomeruluskapseln, deren Wandendothel verschiedentlich alterirt ist, indem einzelne Zellen desselben oder mehrere in zusammenhängender Lage abgehoben sind. Gefässe gut gefüllt. Hyaline Cylinder in den Henle'schen Schleifen, vorwiegend deren aufsteigenden Schenkeln.

11. Christian T., 58 Jahre alt. Aufgenommen 15. Mai, gestorben 17. Mai nach 5 tägiger Krankheit.

Mittelgrosser kräftiger Erdarbeiter. Herzbefund normal. Rechte Lunge in toto befallen, über der linken starker Katarrh. Urin: 1010, ohne Albumen. Am 17. Mai Collaps, Temperatur 36,2 °, Tod unter Herzschwäche.

Autopsie 6 Stunden post mortem: Oedem der Pia. Alte Leptomeningitis. Herzfleisch fest, makroskopisch unverändert, linker Ventrikel mässig hypertrophirt. Der aufsteigende Theil und die Semilunarklappen der Aorta zeigen atheromatöse Einlagerungen, die Klappen sind aber schlussfähig. Lungen emphysematös; die linke ist an mehreren Stellen durch strangförmige pleuritische Adhäsionen fixirt; Bronchien von schaumigem trübem Secret gefüllt, Schleimhaut injicirt. Rechte ganze Lunge im Zustande rother bis graurother Hepatisation. Milz weich geschwollen, 14:10:3,5 cm. Nieren weich, auf dem Durchschnitt trübe; Oberfläche glatt, die linke misst 13,5:7,5:4,75 cm, die rechte 12,5:7:4 cm.

Die mikroskopische Untersuchung frisch mit dem Doppelmesser gewonnener Nierenschnitte ergiebt starke Füllung der Gefässe und auffallende Quellung und feingekörntes Aussehen des Protoplasma. Gefärbte Schnitte aus in Alkohol und Müller'scher Lösung gehärteten Organstücken bieten von Leber und Pancreas normale Bilder, an den Nieren fällt die starke Schwellung und Auflockerung des epithelialen Protoplasma über weite Strecken der Rinde auf, hin und wieder auch schlechte Kerntinction einzelner Zellen in einzelnen Harnkanälchen. Die Marksubstanz ist frei. Feinkörnige Massen in den Glomeruluskapseln. Capillaren gut gefüllt. In vielen Henle'schen Schleifen hyaline Cylinder. Mehrfach trifft man auf verödete Glomeruli und kleine Stellen, wo das Parenchym durch Bindegewebe ersetzt ist. Nirgend Rundzellenanhäufungen oder Blutextravasate.

Ein (wie in Fall 1) mit einem Stückchen Nierenrinde unter die Rückenhaut geimpftes Kaninchen blieb leben.

12. Wilhelmine M., 65 Jahre. Aufgenommen 4. November 1893, gestorben 6. November nach 5 tägiger Krankheit.

Völlig benommene Frau. Hohes Fieber. Dyspnoe und sehr beschleunigte Herzaction. Der untere Lappen der linken Lunge ist infiltrirt, die übrigen Lungenpartieen



sind frei. Harn eiweissfrei. 6. November: Die Kranke kommt trotz starker Excitantien nicht wieder zu sich; grosse Herzschwäche, Exitus.

Autopsie 29 Stunden p. m.: Ausserordentlich schlaffes, dunkelbraunes Herzfleisch; Herzklappen zart; in der Aorta nicht sehr ausgebreitete endarteriitische Veränderungen. In der rechten Lunge mässiges Oedem; der Unterlappen der linken im Uebergangsstadium der rothen zur grauen Hepatisation, ebenso wie ein centralgelegener fast faustgrosser Herd im Unterlappen. Milz klein. Leber normal; in der verdickte Wände zeigenden Gallenblase ein wallnussgrosser Stein. Nieren makroskopisch nicht verändert.

Mikroskopische Untersuchung: Interstitielles Gewebe der Nieren normal; sehr vereinzelt nahe der Oberfläche einige verödete Glomeruli. Strotzende Füllung der Capillaren in Rinde und Mark; Gefässe unverändert. Gelbliches scholliges Pigment hie und da im Epithel abführender Kanälchen (Alterserscheinung) in der Marksubstanz. Frische Veränderungen nur am Epithel der Corticalschicht, hier aber weite Strecken umfassend, überwiegend häufig, wenn auch in den einzelnen Schnitten an Ausdehnung variirend, Necrose des Epithels, Kernschwund bei erhaltenen Zellformen, daneben starke Quellung mit Zerfall des Protoplasma bei guterhaltenen Kernen. Die Glomeruli füllen die Kapselräume fast ganz; auf einen Theil derselben beschränkt, und mit wenigen Ausnahmen in spärlicher Menge, liegt körniges Material den Gefässschlingen auf. Mehrfach, im Ganzen aber nur spärlich, trifft man körnige Cylinder in gewundenen Canälchen, hyaline, dunkeltingirte, glänzende in Henle-schen Schleifen.

Die Färbung auf Bakterien zeigt relativ zahlreiche Pneumokokken vorwiegend in den grossen arteriellen und venösen Gefässästen.

In Leber und Pancreas keine pathologischen Veränderungen. In einem von mehreren nach Weigert auf Bakterien gefärbten Schnitten aus der Leber liegt innerhalb eines grösseren Venenastes ein lanzettförmiger Diplococcus; der gleiche Befund in einem nach Weigert tingirten Schnitt aus dem Pankreas.

13. Anton R., 51 Jahre alt. Aufgenommen am 7. März, gestorben am 10. März nach 5tägiger Krankheitsdauer.

Gut gebauter, kräftiger Mann. Hat früher schon eine Lungenentzündung durchgemacht. Linke ganze Lunge ergriffen. Schwerer Fall mit frühzeitigem Versagen der Herzthätigkeit.

Autopsie: Herz schlaff, Myocard bräunlichroth ohne Fleckungen oder Trübungen. Klappen und ihre Sehnenfäden intact. In der Aorta spärliche endarteriitische Veränderungen. Linke Lunge, überall durch alte breite sehr feste Synechien adhärent, ist in beiden Lappen grauroth hepatisirt. Die rechte ist hyperämisch ohne pleuritische Adhäsionen. Milz leicht vergrössert, weichgeschwollen. Nieren weich, blutreich, links 12,5 : 7,5 : 3,5 cm, rechts 13 : 6 : 3,5 cm, mit glatter Oberfläche, Parenchym etwas trübe. Uebrige Organe normal. Mikroskopische Untersuchung der Nieren: Am interstitiellen Gewebe, besonders nahe der Nierenoberfläche, kleine Inseln, wo gewundene Canälchen ausgefallen und durch oft verzweigte Anhäufungen von Bindegewebskernen ersetzt sind; sie liegen häufig um einen verödeten Glomerulus herum. Bei scharfer Kernfärbung des Epithels ist in ausgedehnten Bezirken der Rinde der dem Lumen der Canälchen zugekehrte Theil des Protoplasmas aufgefasert, wie zerrissen, unregelmässig gezackt, ein zum Theil feinkörniger, zum Theil grobscholliger, zum Theil zu einem Gitterwerk angeordneter Detritus füllt die gewundenen Canälchen an. Starke Exsudationen mit Kernschollen in zahlreichen Glomeruluskapseln, theils den ganzen Binnenraum circulär füllend, theils nur halbmondförmig den Gefässchlingen aufsitzend; an einzelnen Canälen ist das Kapselepithel strecken-



weise abgehoben. Gefässe ohne Veränderungen. Nirgend Rundzelleninfiltrationen oder Blutextravasate. Vereinzelte feinkörnige Cylinder in gewundenen Canälchen und Schleifenschenkeln. Nach Bakterienfärbung (Weigert) lassen sich spärliche Diplokokken, einmal deutlich im Lumen eines gewundenen Canälchens, im Nierengewebe erkennen. In jenen narbigen Herden keine Mikroorganismen.

14. Gustav B., 25 Jahre alt. Aufgenommen am 14. Mai, gestorben am 17. Mai nach $5^1/_2$ tägiger Krankheit.

Hatte als Kind Coxitis, die mit Flexionsstellung des Beines ausheilte. Litt häufig an Magenkatarrhen. Schwächlicher Mann, Uhrmacher. Acut erkrankt. Reichlicher Herpes. Unterlappen der linken Lunge ergriffen. Herzbefund normal. Temperatur 40,6°, Puls 96, Respiration 36. Durchfall. Urin: 1014, ohne Albumen. 18. Mai: Febris continua mit einer Senkung auf 37,8°. Puls beschleunigt. Linke Lunge ganz befallen. Im Urin treten Spuren Albumen auf. Exitus nach raschem Collaps unter starker Cyanose.

Autopsie 13 Stunden post mortem: Kleine Blutungen im Pericard; Herzfleisch blass. Links auf der Pleura dicker gelber, rechts unten zarter frischer Fibrinbeschlag; die linke Lunge im unteren Lappen grauroth, im oberen roth hepatisirt, der Unterlappen und der vordere Theil des Mittellappens rechts ebenfalls frischroth hepatisirt. Milz ohne Besonderheit, 11 : 7 : 2,5 cm. Nieren blutreich, etwas trübe, links 11 : 7 : 3,2 cm, rechts 11 : 6,5 : 2,5 cm gross; Oberfläche glatt. Leber blutreich. Uebrige Organe ohne Befund. Linkes Hüftgelenk in knöcherner Ankylose. Die mikroskopische Untersuchung der Leber und des Pankreas zeigt Fehlen aller Veränderungen, während in der Nierenrinde sich in grosser Ausbreitung erhebliche Schwellung im Epithel der gewundenen Canälchen und aufsteigenden Schleifenschenkel mit Auflockerung und feinkörniger Abstossung ins Lumen bemerkbar macht. Streckenweise haben in den geraden Canälchen der Markstrahlen und in grösserer Ausdehnung in den gewundenen Tubuli die Epithelsäume ein verwaschenes Aussehen und ihre Kerne das Tinctionsvermögen mehr oder weniger verloren. In manchen Territorien liegt in den Glomeruli spärliches Exsudat, in anderen Gesichtsfeldern tritt dies weniger hervor. Hyaline Cylinder finden sich nicht. Auch Canälchen in den Markkegeln sind mit körnigem Material verstopft. Keine Alterationen im interstitiellen Gewebe.

Die Färbung auf Bakterien nach Weigert fällt positiv aus; Pneumokokken finden sich in den Gefässästen und Capillaren in nicht sehr grosser Zahl.

Ein im Anschluss an die Section mit einem aus der Nierenrinde excidirten Stückchen Gewebe unter die Rückenhaut geimpftes Kaninchen erkrankte nicht, ein localer Abscess heilte spontan.

15. Karl M., 40 Jahre alt. Aufgenommen am 21. April, gestorben am 23. April nach $5^1/_2$ tägiger Krankheit.

Früher gesunder kräftiger Arbeiter. Unruhe. Moussitirende Delirien. Geringer Icterus. Rechter Unterlappen ergriffen. Urin: Spur Albumen, kein Blut, Chloride nicht vermindert. Diarrhoen. 23. April: Zunehmende Herzschwäche. Sensorium benommen. Constant Albumen im Urin.

Autopsie 18 Stunden post mortem: Hämorrhagien an der Pleura und dem Herzbeutel. Myocard getrübt, fleckig. Im Oberlappen der rechten Lunge grauröthliche, im Unterlappen partielle frische tiefrothe Infiltration. Oedem der übrigen Lungentheile. Rechts alte pleuritische Synechien. Milz weich, 13 : 7,5 : 3 cm. Leber normal. Nieren glatt, mit trübem Parenchym, linke 11,5 : 5,5 : 3,5 cm, rechte 13 : 5,5 : 3,3 cm. Geringe Trübung und Oedem der Pia. Hyperämie des Gehirns.



Doppelmesserschnitte durch das frische Nierengewebe zeigen mächtige Schwellung, Körnung und unregelmässigen Zerfall des Epithels; die nach Alkohol- oder Müller'scher Härtung mit Hämatoxylin-Eosin und Picrolithion-Carmin gefärbten Präparate bieten ebenfalls sehr diffuse, extensiv und intensiv gleich starke Veränderungen des Rindenepithels dar, Verbreiterung des Protoplasma und vorwiegend Zerfall und Abstossung seines dem Lumen zugekehrten Theiles, so dass an vielen Canälchen ein ganz niedriger, oft haarscharfer Epithelsaum restirt. Das zerfallene Material füllt fast durchweg die Lumina, bald in dichter, bald in stern- oder netzförmiger Anordnung; ihm sind zuweilen einige abgestossene Zellen mit scharf gefärbtem Kern beigemengt. Nur sehr spärlich haben einzelne Kerne der Tubuli contorti ihre Tinctionsfähigkeit verloren. Hier und da ein verödeter Glomerulus, sonst fehlen alle, vorzüglich alle frischen Processe interstitieller Natur. Sehr reichliche Exsudate überall in den Kapselräumen der Glomeruli. Viele homogene Cylinder in den Henle'schen Schleifen. Die intertubulären Capillaren sind sehr gefüllt. Färbungen mit Unna's polychromer Methylenblaulösung bringen die plasmolytischen Vorgänge schön zur Darstellung, die mit Saffranin tingirten im Flemming'schen Chrom-Osmiumessigsäure-Gemisch gehärteten Schnitte erweisen, dass ein geringer Theil des körnigen Materials im Canälchenlumen fettiger Natur, ebenso wie auch hier und da restirendes Protoplasma unzweifelhaft fettig degenerirt ist. Schnitte aus der Leber ergeben normale Bilder.

16. Wilhelm H., 30 Jahre alt. Aufgenommen am 3. März, gestorben am 8. März gegen Ende des 6. Krankentages.

War des Oeftern mit Hustenbeschwerden in Krankenhausbehandlung. Kräftig gebauter Matrose; fassförmiger Thorax. Ueber den Lungen diffuser Katarrh. Herzbefund normal. Cyanose. Benommenheit. Urin albumenfrei. 6. März: Unregelmässiges Fieber, Puls sehr frequent. Urin enthält jetzt Eiweiss. Im rechten Lungenoberlappen pneumonische Infiltration nachweisbar. Dauernd rostfarbene Sputa. 8. März: Unter wachsenden Athembeschwerden Exitus.

Autopsie 28 Stunden post mortem: Ausgeprägtes Emphysem beider Lungen; die Unterlappen sind blutreich, ödematös, im rechten Oberlappen eine alte interstitielle Pneumonie mit starken Bindegewebszügen, aber ohne tuberculöse Veränderungen, und darin eine frische, rothgraue, centrale, kleinapfelgrosse, auf der Schnittfläche körnige Infiltration; die Pleura parietalis et costalis in diesem Bezirk mit frischen Fibringerinnseln belegt. Reichliche Pleuraadhäsionen auf derselben Seite.

Am Herzen ist der rechte Ventrikel hypertrophirt. Milz derb, mit deutlicher Trabekelzeichnung, 11 : 6,5 : 4 cm. Fettleber. Nierenoberfläche glatt, Rinde trübe, Grösse links 11,5 : 5,5 : 3 cm und rechts 11 : 5 : 3 cm.

Die mikroskopische Untersuchung der infiltrirten Lungenpartie ergiebt Deposition reichlicher Zellen und Fibrins sowie die Anwesenheit zahlreicher Kapseldiplokokken in den Alveolen. In den Nieren: strotzende Füllung der grösseren arteriellen und venösen Gefässästchen, in besonders hohem Grade in der Grenzschicht, dann aber auch der intertubulären Capillaren. Interstitielles Gewebe unverändert; vereinzelt nur trifft man auf bindegewebig obliterirte Glomeruli. In der Rindenschicht herdweise Regionen mit starker Auffaserung und unregelmässig zackiger Vorbuchtung des epithelialen Protoplasmas ins Canälchenlumen; letzteres von amorphem, oft gitterartig zusammenhängendem Detritus erfüllt. Der basale Theil der Epithelien, sowie der Kern ist intact, nur hin und wieder ist einer der Kerne geschwunden oder ungefärbt geblieben. Reichliche Exsudationen, hin und wieder mit Kernen und Kerntrümmern vermengt, in die Kapselräume der Glomeruli. Hyaline Cylinder werden nicht sehr reichlich angetroffen.

Die Leber bietet die für Fettleber charakteristischen Veränderungen.



17. Johann E., 44 Jahre alt. Aufgenommen am 27. Januar, gestorben am 31. Januar gegen Ende des 6. Krankheitstages.

Kräftiger Arbeiter; Unruhe, Benommenheit, Cyanose. Geringer Icterus. Thorax fassförmig. Herzbefund normal. Auf der rechten Lunge Ober- und Mittellappen ergriffen. Leber etwas vergrössert. Milz klein. Urin enthält Pepton, kein Albumen, giebt keine Diazoreaction; Chloride normal, Indikan vermehrt. 29. Januar: Ueber 1 l Urin, spec. Gewicht 1025. 30. Januar: Ueber 1500 ccm Urin, spec. Gewicht 1018. 31. Januar: Der Urin enthält spurweis Albumen, im Sediment vorwiegend Zellen und Detritus, sehr vereinzelt Cylinder, die homogen oder mit feinen Körnchen besetzt sind. Patient war im ganzen Krankheitsverlauf unklar und unruhig. Puls blieb voll, 120—130. Lungenödem. Exitus.

Autopsie 11 Stunden post mortem: Pia hyperämisch, stellenweis leicht leptomeningitisch getrübt. Rechte Pleura fibrinbeschlagen, oberer und mittlerer Lungenlappen rechts grauröthlich hepatisirt. Uebrige Lungen ödematös. Leber ohne Besonderheit. Milz nicht geschwollen. Nieren makroskopisch ohne Besonderheit, Rindenschicht ein wenig verbreitert.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: Im Epithel der Nierenrinde in ihrer Hochgradigkeit schwankende, sehr ausgedehnte Protoplasmaveränderungen, Schwellung, Lockerung und theilweis völlige Abstossung des central gelegenen Theiles der Zellen, wobei der zurückbleibende basale einen schmalen, gegen das Lumen mehr oder weniger scharf abgegrenzten Saum bildet; in diesen Säumen vereinzelt Kernschwund. Die Canälchenlumina überall mit Detritus gefüllt. Homogene und körnige Cylinder in mehreren Henle'schen Schleifen; vereinzelt in diesen streckenweiser Kernschwund bei normaler Configuration der Zellen. Die Glomeruli füllen die Kapseln im Allgemeinen gut, doch sind reichlich Kapselexsudate, denen gelegentlich einzelne Zellen und einzelne rothe Blutzellen beigemischt sind, vorhanden. Interstitielles Gewebe intact. Bakterienfärbungen nach Weigert fallen negativ aus.

In der Leber Verfettung und hie und da auffallende Capillarectasie.

18. Heinrich J., 63 Jahre alt. Aufgenommen und gestorben am 13. April gegen Ende des 6. Krankheitstages.

Moribund aufgenommen. Lungenödem.

Autopsie 19 Stunden p. m.: Alte leptomeningitische Trübungen; Gefässe der Pia stark injicirt. Herz schlaff, Myocard bräunlich, ohne Fleckungen. In der Aorta, besonders am Arcus endarteriitische Veränderungen. Der Oberlappen der linken Lunge grauroth hepatisirt, mit Fibrinbeschlägen auf der Pleura. Im Uebrigen Lungenödem. Milz schlaff 10 : 7 : 2 cm. Nieren makroskopisch normal, rechte 12 : 5,5 : 3, linke 11,4 : 5,7 : 3 cm. Leber normal.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Nieren trifft man vereinzelt auf verödete Glomeruli, das interstitielle Gewebe ist normal. Grössere und kleinere Gefässäste gut gefüllt. Veränderungen, wie in den früheren Fällen, nur in der Rinde: epitheliales Protoplasma gequollen, gelockert, im Canälchenlumen Detritus, feinkörnige Massen oder zarte hyaline Schollen. Selten sind Stellen, an denen mehrere zusammenliegende Kerne in einem oder mehreren Canälchen sich durch ihr Verhalten gegen Kernfärbungsmittel als nekrotisch erweisen. In den Glomeruluskapseln Exsudatmassen, häufig auch streckenweise Ablösung des an sich unveränderten Kapselepithels. Nicht sehr reichliche hyaline Cylinder in den Henle'schen Schleifen.

In der Leber: mässig reichliche Fettdepositionen in den Leberzellen.

19. Heinrich M., 48 Jahre alt. Aufgenommen am 19. Juli, gestorben am 20. Juli, am Beginn des 7. Krankheitstages.



Kommt collabirt auf. Rechte Lunge ergriffen. Temperatur 38—36,5°. Puls fadenförmig, aussetzend. Lässt 300 ccm Urin, der spurweis Albumen enthält, spec. Gewicht 1016. Excitantien erfolglos. Stirbt wenige Stunden nach der Aufnahme.

Autopsie 14 Stunden p. m.: Hirnsection ohne Befund. Alte strangartige Verwachsungen im Herzbeutel, keine Flüssigkeitsvermehrung in demselben. Beide Ventrikel hypertrophisch und dilatirt; Herzfleisch schlaff. Rechte ganze Lunge untrennbar der Pleura costalis adhärent, der Oberlappen derselben im Stadium der grauen, der Unterlappen in dem der rothen Hepatisation. In der linken Pleura ebenfalls ausgedehnte Synechien. Milz klein, schlaff. Die Nieren bieten eine nicht ganz glatte Oberfläche, die Kapsel ist gut abtrennbar, das Parenchym ist blutreich, die Rinde leicht verbreitert, trübe. Magendarmcanal ohne Veränderungen. Sonst kein Befund.

Zwei mit von der frisch aufgebrochenem Niere abgestrichenem Saft beschickte Agar-Agar-Röhrchen zeigen nach 24stündigem Aufenthalt im Wärmschrank je 20 bis 24 wie feine Tröpfchen erscheinende Colonien des Diplococcus lanceolatus, in einem mit Milzsaft beschickten Agar-Röhrchen entwickelten sich keine Diplokokken.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergiebt über weite Strecken Protoplasmaquellung und -zerfall im Bereiche des Rindenepithels, gewundener Canälchen, wie Henle'cher Schleifen. In einzelnen Bowman'schen Kapseln, deren Endothel übrigens intact erscheint, Exsudat. In mehreren gewundenen Canälchen zu cylindrischen Häufchen zusammengesintertes, in anderen structurloses, amorphes Material. Wenige homogene Cylinder in Henle'sche Schleifen. Gefässe bis in die Capillaren wohl gefüllt. Die Färbung auf Pneumokokken fällt positiv aus; die Mikroben liegen vorwiegend in den Gefässen, selten intracanaliculär, die Zahl ist im Ganzen gering.

Schnitte aus der Leber, aus dem Pancreas weisen keine Alterationen auf.

20. Suffridus K., 44 Jahre. Aufgenommen 7. März, gestorben 10 März, am siebenten Krankheitstage.

Kräftiger polnischer Arbeiter; genaue Anamnese fehlt. Rechte Lunge ergriffen, Herzbeutel sehr dilatirt, Spitzenstoss geschwunden, zu Zeiten pericarditisches Reiben hörbar. Der Urin enthielt Albumen, im Sediment Detritus, Epithelzellen, Leukocyten und vereinzelte hyaline Cylinder. Tod an Herzschwäche.

Autopsie: Dicke fibrinöse Niederschläge und reichliches — 250—300 ccm — flockiges trübgelbes Exsudat im Herzbeutel; linker Ventrikel leicht hypertrophisch, Herzfleisch fest, makroskopisch normal. Unterlappen der rechten Lunge in toto grau hepatisirt, in dem der linken einzelne lobuläre körnige, rothgraue Heerde; Pleura fibrinüberzogen, kein Erguss im Pleuraraum. Weicher, frischer Milztumor 14 : 11,5 : 4 cm. Nieren an vereinzelten Stellen der Oberfläche ganz leicht granulirt, Kapsel nirgend haftend; auf der Schnittfläche Blutreichthum, opake Färbung der ein wenig verbreiterten Rindensubstanz; Grösse rechts 12,5 : 6 : 4 cm, links 12 : 6,5 : 4 cm. Aorta zeigt inselweise endarteriitische Veränderungen. Uebrige Organe ohne Besonderheiten.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: Wie in den vorangegangenen Fällen Beschränkung der Processe auf das Epithel der Rinde; hochgradiger Zerfall des Protoplasma, dessen Trümmer zum Theil sehr feinkörnig, zum Theil in groben Schollen in den gewundenen Canälchen liegen, und zwar fällt auf, dass in den mit Müller'scher Lösung fixirten Präparaten die Zerfallsproducte einen mehr grobkörnigen, klumpigen, in den mit Alkohol gehärteten einen feinkörnigen, strang- und netzartigen Charakter tragen. Vielfach stösst man auf einzelne nekrotische Kerne in den gewundenen Canälchen und den geraden der Markstrahlungen. Die Bowman-



schen Kapseln sind reichlich mit körnigem, in diesem Falle aber oft auffällig grobscholligem Material gefüllt, man sieht darin Schatten von Zellen, Stromata ohne tinctoriell hervortretende Kerne und rothe Blutzellen; vereinzelte bindegewebig degenerirte Glomeruli. Mässig reichliche hyaline Cylinder im Bereiche der Grenzschicht in den geraden Canälchen. Capillaren sehr deutlich gefüllt.

Färbung auf Bakterien positiv. Deutliche lanzettförmige Kapseldiplokokken in den grösseren Gefässästen, speciell den venösen und vereinzelt in den intertubulären Capillaren, — stets ohne Beziehungen zu Leukocyten.

21. Johann H., 48 Jahre. Aufgenommen 26. October, gestorben 28. October, nach $6^3/_4$ tägiger Krankheit.

Musculöser, gut genährter Mann, Potator. Sensorium benommen; Tremor manuum. Herzbefund normal. Linker Oberlappen ergriffen. Im Urin eine Spur Albumen. 28. October: Starke Unruhe und Benommenheit. Kein Durchfall. Urin in 24 Stunden über 1000 ccm, spec. Gew. 1022, enthält nach Esbach $^1/_4$ pM. Eiweiss, kein Blut.

Autopsie 21 Stunden p. m.: Pericard normal; Herzfleisch fest, ungetrübt, linker Ventrikel hypertrophirt; Klappen intact, Aortenbogen endarteriitisch gefleckt. Geringe Pleuraadhäsionen beiderseits, Oberlappen der linken Lunge grau hepatisirt. Ganz geringe Milzschwellung. Leber makroskopisch normal. Die Nierenkapsel löst sich nicht glatt ab, die Nieren sind gross, blutreich, die Rinde hat einen trübrothen Farbenton; an der Oberfläche vereinzelte narbige Einziehungen. Aus auf Agar-Agar ausgestrichenem Parenchymsaft entwickeln sich neben Rasen eines kurzen beiderseits abgerundeten Bacterium mehrere sehr feine Colonien des Pneumococcus lanceolatus nach 24stündigem Aufenthalt im Wärmeschrank.

Mikroskopische Untersuchung: Die Gefässe, Arterien und Venen, der Niere sind nicht sonderlich gefüllt, ihre Wände intact. In dem zur Untersuchung gewählten Stück befindet sich in der Rinde eine tiefeingezogene Narbe, der entsprechend ein Conglomerat bindegewebig verödeter Glomeruli mit dichten fibrösen Zügen und in der Umgebung eine frische Rundzelleninfiltration nachgewiesen wird. Ein zweiter Narbenherd liegt in der Markschicht, durch reichliche Ablagerungen eines gelbbraunen scholligen, zum Theil sehr grobscholligen, verschieden dick zusammengeballten Pigmentes ausgezeichnet; hier fehlen Rundzellenanhäufungen völlig. Relativ häufig trifft man auf bindegewebig oder hyalin degenerirte Glomeruli; diese Veränderungen haben hie und da nur einen halben Glomerulus oder selbst nur einzelne Capillarschlingen befallen. Ausser an den genannten Stellen ist das Zwischengewebe überall intact — nirgend sieht man Kernvermehrung oder Blutaustritt, speciell sind in der Nachbarschaft der geschrumpften Glomeruli Rundzellenansammlungen älteren oder jüngeren Datums nicht vorhanden. Die Rindencanälchen sind vielfach ganz abnorm erweitert; in geraden wie gewundenen zeigt das Epithel hochgradigen Protoplasmazerfall bis zu glattwandiger Abstossung der dem Lumen zugewandten Zelltheile. Sehr selten sind Kernnecrosen. In den Canälchenlumina gehäufte Zerfallsproducte, oft zu dichtem Gitterwerk gelagert, oft mit runden oder ovalen, ungefärbt gebliebenen, kernlosen Schollen untermengt. Kapselexsudate sind weit verbreitet und stark ausgesprochen, sie sind körnig, vielfach mit an Zahl schwankenden rothen Blutzellen und unregelmässigen, wechselnd grossen Zelltrümmern, häufiger noch mit leicht ovalären kernfreien Schollen untermischt, welche letztere, durch Eosin ungefärbt, exfoliirten, stark gequollenen Kapsel- und Capillarendothelien gleichen. Das Kapselepithel weist häufig Verbreiterung, Kernvermehrung auf. Cylinder sind sehr zahlreich und verschiedenen Charakters: homogene überwiegen, die bald lichter, bald tiefer gefärbt sind, daneben aber finden sich kör-



nige, wechselnd dunkle und selbst gelbbraunes Pigment führende Gebilde. Sie liegen in den gewundenen Canälchen, in den auf- und absteigenden Schenkeln der Henle'schen Schleifen und etwas seltener in den geraden Canälchen der Marksubstanz. Mehrere Henle'sche Schleifen sind dicht mit rothen, kaum veränderten Blutkörperchen angefüllt.

Die Schnitte aus dem Pankreas tragen keinerlei Veränderungen zur Schau; in allen aus verschiedenen Theilen der Leber angefertigten jedoch finden sich diffus verstreute, nirgend in Gruppen gelagerte Kernnecrosen; sie liegen in jedem Gesichtsfeld, die Configuration der betroffenen Zellen ist nicht beeinträchtigt, in unmittelbarer Umgebung liegen wohlgefärbte Kerne. Das interstitielle Gewebe ist unverändert. An einzelnen Stellen starke Erweiterung der Capillaren.

22. Elsbeth v. A., 42 Jahre. Aufgenommen am 25. August, gestorben am 28. August, am Ende des 7. Tages.

Kräftig gebaute, früher gesunde Frau. Cyanose, hohes Fieber. Oberlappen der linken Lunge infiltrirt; auf den übrigen Lungenabschnitten Catarrh. Im Urin etwas Albumen, kein Blut; im Sediment Detritus, einzelne Epithelien, keine Cylinder. 27. August: Zunehmende Verschlechterung, Dyspnoe, Delirien, sehr frequenter Puls. Urin dauerd albumenhaltig.

Autopsie 24 Stunden p. m.: Alte Pleuraadhäsionen am linken Lungenapex; linker Oberlappen grauroth hepatisirt, Unterlappen blutreich — Lungenödem. Fibrinniederschläge auf der linken Pleura. Zwei verkalkte Bronchialdrüsen; Lungen frei von allen Veränderungen. Milz schlaff, braunroth, klein. Sanduhrmagen. Nieren glatt, Parenchym leicht getrübt.

Mehrere mit frischem Gewebssaft aus den Nieren und der Milz beschickte Röhrchen mit Agar-Agar bleiben steril. Ein unter die Rückenhaut mit einem Stückchen Nierenparenchym geimpftes Kaninchen war mehrere Tage matt, erholte sich aber völlig.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: Vereinzelte Glomeruli bindegewebig geschrumpft; keine interstitiellen Veränderungen. Protoplasma des Rindenepithels weithin geschwollen und zerklüftet. In den Bowman'schen Kapseln häufig geringe, stellenweis sehr reichliche Exsudatmassen, den Glomeruli-Capillaren wie eine Kuppe aufsitzend. Sehr vereinzelte körnige and hyaline Cylinder. Bei Färbungen auf Bakterien nach Weigert wird einmal ein intracanaliculär gelegener Kapseldiplococcus gefunden.

Pancreas normal. — In sehr vielen Acini der Leber Capillarectasien; einmal wurde eine Blutung ins Parenchym constatirt.

23. Franz D., 38 Jahre. Aufgenommen 26. October, gestorben am 30. October, am Schluss des siebenten Krankheitstages.

Kräftiger Arbeiter, der mit Ausnahme einer Phlegmone am Unterschenkel vor 3 Jahren immer gesund war, Schnapstrinker ist.

Linker unterer Lungenlappen infiltrirt. Sensorium klar. Herzbefund normal; Puls kräftig, 108; keine Dyspnoe. Leber vergrössert. Urin spärlich, concentrirt, ohne Albumen, spec. Gewicht 1025. Tremor linguae et digitorum. Durchfall. 28. October: Fieber bis 40,7°. Urin spärlich, uratreich, eiweissfrei. 29. October: Puls und Athmung sehr frequent; Ausbruch des Delirium tremens. 30. October: Sensorium völlig verwirrt. Herzschwäche, — Exitus. Urin bis zuletzt albumenfrei, täglich über 250 ccm an Menge betragend; Durchfall zuletzt gering.

Autopsie 24 Stunden p. m.: Oedem der Pia, Leptomeningitis chronica. Herzfleisch blassroth, trübe; Klappen, Pericard und Aortenintima intact. Linker Lungenunterlappen grau hepatisirt; in den Bronchien Fibringerinnsel, Pleura fibrinös überzogen. Uebrige Lungen blutreich. Milz nicht vergrössert. Leber ver-



grössert, trübe, von gelb-graurother Farbe. Nierenoberfläche glatt, Kapsel leicht abziehbar, Rindenschicht auffallend trübe. Von einer unter aseptischen Cautelen gemachten frischen Schnittfläche abgestrichener Gewebssaft wird auf Agar-Agar gebracht und bei 37 ^{0} aufbewahrt; nach 1 Tag ist eine Reihe kleiner, fast durchsichtiger Colonien angegangen, die sich als Streptokokken erweisen.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber erhärtet die Annahme einer hochgradigen Fettleber. Pankreas normal. In den Nieren sind die Gefässe, ist das Zwischengewebe normal; selten sind bindegewebig verödete Glomeruli. In den gewundenen und geraden Canälchen der Nierenrinde besteht Schwellung und ein Vorwiegen coagulationsnecrotischer Vorgänge: nur sehr selten jedoch sind ganze Canälchenquerschnitte von Kernschwund betroffen, meist traten mehrere Kerne noch in ihnen wohlgefärbt hervor. In den Lumina wenig fein zerfallenes Material. In den Glomeruluskapseln mässige Mengen von feinkörnigem Exsudat; die Capillarschlingen und das Kapselendothel erscheinen intact. Hyaline und körnige Cylinder in geringer Menge in einzelnen Tubuli contorti, in Henle'schen Schleifen und auch in den Ausflussröhren der Pyramiden.

24. Heinrike L., 41 Jahre alt. Aufgenommen am 5. Mai 1893, starb am 7. Mai, nach fast vollen 7 Krankheitstagen.

Ueberstand als Kind Masern, Scharlach, Keuchhusten. Ist neunmal entbunden. 5. Mai: Volumen pulmonum auctum; rechter Unterlappen ergriffen. Herzbefund normal. Urin albumenfrei. 6. Mai: Urin enthält Albumen, im Sediment Zelltrümmer, einzelne weisse, keine rothen Blutzellen, keine Cylinder; spec. Gew. 1016, Menge reichlich. 7. Mai: Lungenbefund stationär. Urin spärlich, concentrirt, albumenhaltig. Diarrhoe. Puls sehr klein. Tod unter Herzschwäche.

Autopsie 26 Stunden p.m : Herzbeutel und Klappen frei; Myocard im Ganzen trübe, der Unterlappen der rechten Lunge in grauröthlicher Hepatisation mit fibrinösen Beschlägen seiner Pleura. Die Lungen sind emphysematös, pigmentarm, hyperämisch. Beiderseits alte strangartige Pleuraverwachsungen. Milz weich, blutreich, 10,5 : 8 : 3 cm. Nierenrinde verbreitert, trübe, Kapsel leicht abzulösen; Maasse rechts 14 : 8 : 3,25, links 13,5 : 7,5 : 3,25 cm. Leber blutreich.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: Interstitielle Veränderungen nicht vorhanden, im Epithel des secernirenden Parenchyms und an ascendirenden Henle-schen Schleifenschenkeln hochgradige Plasmolyse, nur sehr vereinzelter Kernschwund; an einigen Schnitten aus den in Müller'scher Lösung gehärteten Gewebsstückchen fällt etwas ausgedehntere Coagulationsnekrose auf. Spärliche amorphe Depositionen in den Glomeruluskapseln. Vereinzelte hyaline Cylinder im Bezirk der Grenzschicht. An in Flemming'scher Lösung fixirten und saffraningefärbten Schnitten erkennt man hie und da Partien, in denen ganze gewundene Canälchen ein von feinen Fettmolekülen erfülltes Epithel zeigen.

Die Leber zeigt eine mässig reichliche, gelbe, körnige Pigmentation der centralen Acinuszonen und erhebliche herdweise Capillarausdehnung mit Verschmälerung und fast völligem Schwund der angrenzenden Zellbalken. In verschiedenen Schnitten aus in Alkohol wie in Müller'scher Lösung gehärteten Stückchen Pancreas tritt in einzelnen Acini bald an einzelnen, bald an allen Zellen derselben fehlendes Tinctionsvermögen der Kerne zu Tage. Färbungen mit Unna's polychromer Methylenblaulösung ergeben weder hier noch an den Nieren neue Aufschlüsse.

Bakterienfärbungen nach Weigert in mit Lithioncarmin unterfärbten Schnitten ergiebt in den Nieren ein positives Resultat: nicht nur in Gefässen auch intracanaliculär liegen lanzettförmige Kapseldiplokokken.

Ein nach der Section mit einem Partikelchen Nierenrinde unter die Rückenhaut geimpftes Kaninchen ist mehrere Tage lang völlig munter, wird dann aber matt,

frisst wenig und magert hochgradig ab. Tod nach etwas mehr als 9 Tagen. Bei dem Thier besteht eine sehr ausgedehnte, fast ganz trockene Nekrose des Unterhautgewebes um die Impfstelle herum, nach oben bis zur Mittellinie des Rückens, nach rückwärts bis zum After und herunter zu den Unterschenkeln, vorn bis Bauch, Brust und Schulterblättern reichend. Um diese Region herum ödematöse Gewebsdurchtränkung: in dem hieraus abrinnenden Serum, je weiter von den nekrotischen Partien entfernt desto zahlreicher, Kapseldiplokokken mit charakteristischer Lanzettform. Milz geschwollen. In Deckglaspräparaten aus Blut nur sehr vereinzelt Kapselkokken nachzuweisen.

In Schnitten aus den in Alkohol gehärteten Nieren tritt bei der mikroskopischen Untersuchung eine weitgehende Alteration des Parenchyms zu Tage: das Protoplasma der Rindenepithelien ist reichlich abgestossen, im Lumen gelagert, der restirende kerntragende Zellleib ist oft leicht gezackt, oft auch scharfrandig, sodass solche Zellen in den Canälchen einen schmalen Epithelsaum bilden. Das losgetrennte Material ist häufig zu cylinderähnlichen, tiefgefärbten Gebilden zusammengesintert. In den Bowman'schen Kapseln häufige und reichliche Ablagerungen eines feinkörnigen Materials. Leber normal.

25. Hans H., 34 Jahre alt. Aufgenommen am 27. Januar, starb am 1. Februar 1893, am Ende des 7. Krankheitstages.

Früher gesunder, kräftiger Arbeiter. Leichte Benommenheit, geringe Cyanose. Unterlappen der rechten Lunge befallen; rostbraune Sputa. Urin ohne Albumen, Chloride kaum vermindert, Urobilin- und Indoxyl-Gehalt vermehrt, Diazoreaction nicht vorhanden. 29. Januar: Unruhe, Delirien. Geringer Icterus. Mittel- und hinterer Oberlappen derselben Lungenseite ebenfalls infiltrirt. 30. Januar: Im rechten Pleuraraum ein fast handbreites Exsudat nachweisbar. Die Athmung wird frequenter. Im Urin kein Eiweiss, kein Blut, aber Pepton. Continua um 39°. Puls hält sich auf 120, Herzbefund normal. 31. Januar: Starke Verschlimmerung. Urin ohne Albumen, seine Mengen dauernd reichlich, trotz viermal täglichen Durchfalls 1100—1200 ccm, das spec. Gew. 1020—1025.

Autopsie 10 Stunden p. m.: Pia-Gefässe stark gefüllt. Herz ohne Besonderheit. Im rechten Pleuraraum 200 ccm trüben Ergusses mit dicken Fibrinbeimengungen; der Unterlappen dieser Lunge grau, Mittel- und Oberlappen roth hepatisirt. Oedem der blutreichen linken Lunge. Milz klein succulent. Fettleber. Nieren geschwollen durch Verbreiterung der getrübten Corticalschicht, blutreich; ihre Oberfläche ist glatt. Uebrige Organe ohne Befund.

Mikroskopische Untersuchung: In der Niere vereinzelte geschrumpfte Glomeruli, an einer Stelle aber auch um einen solchen ein dichter kleinzelliger Infiltrationssaum; sonst fehlen interstitielle Processe. Markschicht frei. In der Rinde starke Auflockerung und Schwellung des Protoplasma, exfoliative Vorgänge weniger ausgesprochen. In dem amorphen Detritus, der in diesen oft stark verschmälerten Canälchenlumina liegt, fallen auch spärliche Zellkerne auf. Vielfach vereinzelte Kernnekrosen. Körnige und zellige, epitheliale Cylinder in Henle'schen Schleifen. Exsudate in den Glomeruluskapseln weit verbreitet und massig; sie sind an alkoholgehärteten Präparaten feinkörniger Natur, an den in Müller'scher Lösung fixirten grobklumpiger; einzelne Schollen imponiren wie in toto abgestossene todte Zellen, und dass sie dieses sind, wird besonders bei Färbungen mit polychromer Methylenblaulösung unzweifelhaft. Hin und wieder ist das Kapselepithel abgehoben.

Die Leber zeigt normale Bilder, Fetttröpfchen in physiologischen Grenzen; im Pancreas ist gelegentlich die Kernfärbbarkeit an einer oder an mehreren zusammenliegenden Zellen beeinträchtigt oder aufgehoben.



26. Heinrich von H., 60 Jahre alt. Aufgenommen 11. October, gestorben 14. October, am 7. bis 8. (?) Krankheitstage.

Völlig verwirrter Mann; kräftiger Knochenbau; Anamnese fehlt. Moussitierende Delirien. Tremor manuum et linguae. Unterlappen der linken Lunge befallen. Herzbefund normal. Leber vergrössert. Urin eiweissfrei. Sputum exquisit ferruginös. 12. October: Im Urin heut Albumen. 13. October: Sensorium unverändert. Puls kaum fühlbar, 138. Trachealrasseln. 14. October: Urinmenge herabgesetzt, spec. Gew. 1018—1022, Albumen in geringer Menge darin vorhanden. Radialpuls geschwunden, extreme Schwäche. Exitus.

Autopsie 24 Stunden p. m.: Leptomeningitis chronica und Oedem der Pia. Herzbeutel und -klappen normal, Myocard braun, schlaff. Pleura links bedeckt mit dicken, gelben, sulzigen Massen; Unterlappen dieser Lunge in grauer Hepatisation; Bronchitis fibrinosa. Rechte Lunge und linker Oberlappen ödematös. Milz auffallend klein und schlaff. Nierenoberfläche glatt, Kapsel leicht abziehbar, Cortex trübe, opak. Leber enthält Fett. Uebrige Organe ohne Befund.

Mikroskopische Untersuchung: In den Nieren ausser selten angetroffenen Glomerusverödungen nur frische Processe am Rindenepithel und mehr oder weniger geringe amorphe Ablagerungen in die Bowman'schen Kapselräume. Am Epithel überwiegt inselweise Necrose, die gewundene Kanälchen und gerade Tubuli der Markstrahlen befallen hat, über Protoplasmaveränderungen, dabei sieht man Uebergänge von völligem Verlust der Färbbarkeit der Kerne zu mehr oder weniger scharfer Andeutung derselben; auch normal gebliebene Gewebsstrecken zeigen sich in einzelnen Gesichtsfeldern. Körnige Cylinder liegen ebenso wie homogen glänzende sowohl in einzelnen gewundenen Canälchen wie in Henle'schen Schleifen. Die Capillaren in Rinde und Mark sind überfüllt. Bei Färbung auf Bacterien lassen sich Kapseldiplokokken, hier, wie auch in den übrigen Fällen, nie an Leukocyten gebunden, relativ spärlich in Gefässästen und seltener noch in intertubulären Capillaren demonstriren.

Das Pancreas ist normal; ausgesprochener Fall von Fettleber ohne frische pathologische Veränderungen.

27. Christian W., 20 Jahre alt. Aufgenommen am 25. September, gestorben am 29. September, am 8. Krankheitstag.

Früher gesund. Starker Potator. Mit Pneumonie des linken Oberlappens aufgenommen, muss er wegen starker Unruhe ins Delirantenhaus gelegt werden. Typisches Delirium alcoholicum. Urinmenge nicht bestimmbar, spec. Gew. 1022 bis 1024, kein Eiweissgehalt. Vorübergehend Durchfall. Icterus.

Autopsie 12 Stunden p. m.: Kräftiger musculöser Bau. Herzfleisch trübe, Herzklappen intakt. Auf der Pleura des linken oberen grauhepatisirten Lungenlappens fibrinöse Pseudomembranen. Oedem der übrigen Lungentheile. Milz klein. Leber gelb, erheblich vergrössert, glatt, auf dem Schnitt trübe, die Messerklinge beschlägt beim Durchschneiden stark fettig. Ductus choledochus durchgängig. Nierenkapsel leicht zu lösen, Nierenrinde trübe. Oedem der Pia. Leptomeningitische, weissliche undurchsichtige Streifen und Flecken längs der Gefässe.

Mikroskopische Untersuchung: In der Niere, in den gewundenen Canälchen, den Schleifen und den geraden Markstrahlen der Rinde schwere, diffus über relativ weite Strecken reichende Epithelnecrose. Die Glomeruli haben eine eigenthümlich verwaschene Zeichnung, das Kapselepithel ist intact, Exsudatmassen in den Kapselräumen trifft man nur vereinzelt und nie sehr reichlich hier an. Die Gefässwände sind normal. Das interstitielle Gewebe ist frei. Cylinder in geringer Anzahl in Henle'schen Schleifenschenkeln.



Die Färbung auf Bacterien weist in grösseren Gefässästchen und intertubulären Capillaren nicht sehr reichliche Pneumokokken nach. In der Leber sehr reichlich Fett. Im Pancreas eine weitreichende, in den einzelnen Schnitten an Ausdehnung variirende Necrose des Epithels, gleichmässig ganze Acinuscomplexe befallend; interstitielles Gewebe normal. Gefässe gut gefüllt.

28. Friedrich A., 30 Jahre. Aufgenommen 27. Januar, gestorben 2. Februar, nach fast $7^1/_2$ tägiger Dauer der Krankheit.

Kräftig gebauter Mann. Herzbefund normal. Unterer Lappen der rechten Lunge infiltrirt. 30. Januar: Mittellappen ergriffen. 2. Februar: Ganze rechte Lunge von der Pneumonie befallen. Gegen Ende Delirien. Puls bis zuletzt regelmässig und kräftig, meist 96—120 zuletzt 140. Während der Beobachtungszeit Continua zwischen 38,7°—39,1°; Durchfall; keine Albuminurie.

Autopsie: In der rechten Lunge im unteren Lappen graue, im mittleren und oberen graurothe Hepatisation. Nieren nicht vergrössert, etwas opak. Milz leicht geschwollen. Sonst kein Befund.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: Protoplasma zum Theil sehr geschwollen, vielfach aufgelockert und zerbröckelt das Lumen füllend, oft bis zur Bildung eines scharfrandigen Saumes abgelöst, was an Färbungen mit Unna's polychromer Methylenblaulösung besonders prägnant hervortritt. Disseminirt vereinzelte Kernnecrosen, auch in den geraden Rindencanälchen, deren Protoplasma an Stellen gleichfalls stark abgestossen ist. Markschicht frei. Sehr viel Kapselexsudate mit Kernen und Kerntrümmern. Cylinder selten. Erhebliche Gefässfüllung an den grossen Arterien- und besonders an den Venenästen. Hämorrhagien und alle interstitiellen Veränderungen fehlen.

29. Hans M., 43 Jahre alt. Aufgenommen 19. Mai, gestorben 22. Mai, sieben Tage und 18 Stunden nach dem Krankheitsbeginn.

Kräftiger Arbeiter, Potator, der früher gesund war, im August 1892 einen Choleraanfall überstand. Kein Herpes; kein Milztumor. Herz normal. Unter- und Mittellappen der rechten Lunge afficirt. Urin: 1013, kein Albumen, kein Pepton, reichlich Urobilin. Chloride herabgesetzt. Mässige Diarrhoeen. Ausgeprägte Leucocytose. 20. Juni: Ganze rechte Lunge befallen. Puls 120, Respiration 32—34. Urin: 1000 ccm. kein Albumin, spec. Gew. 1017. 21. Juni: Starke Unruhe. Urin: 900 ccm., spec. Gew. 1015, kein Eiweissgehalt.

Autopsie 13 Stunden p. m.: Herz frei. Lungen emphysematös, die linke blutreich mit lobulären kleinen Herden im Unterlappen. Rechts oben rothgraue, unten und mitten grauröthliche Hepatisation. Milz weichgeschwollen, schlaff, 14 : 8 : 3 cm gross. Leber gross, gelb, glatt. Nieren trübe, Rinde leicht verbreitert, rechts 13,25 : 7,25 : 3,25 cm, links 13 : 7,5 : 3,5 cm. Kapsel leicht abziehbar.

Auf Agar-Agar ausgestrichener Gewebssaft aus Milz und Niere lässt nach eintägigem Stehen bei 37° feine Colonieen des Diplococcus lanceolatus angehen.

Zwei Kaninchen werden gleich nach der Section mit einem kleinen Würfel Nieren- bezw. Lungengewebe unter die Rückenhaut unter aseptischen Cautelen geimpft. Das erstere stirbt nach $2^1/_2$ Tagen: an der Impfstelle eine cicumscripte fünfmarkstückgrosse Necrose, die Milz ist vergrössert, die serösen Höhlen intact. Im Blut sind, wie jedes Deckglaspräparat in reicher Fülle zeigt, Reinculturen von Kapseldiplokoken; gleiche gehen aus dem auf Agar-agar ausgestrichenen Blut nach eintägigem Aufenthalt im Wärmschrank zahlreich an. Mikroskopische Bilder der in Alcohol gehärteten Leber und Niere ergeben normale Verhältnisse mit Ausnahme einer circumscripten, nicht ganz frischen Blutung ins Nierenparenchym.



Das zweite Thier wird am 3. Tage matt und fressunlustig, stirbt nach 4½ Tagen. Um die Impfstelle herum eine handtellergrosse, in der Mittellinie des Rückens Halt machende, grösstentheils trockene Necrose, in deren Umgebung, besonders nach Steiss und Oberschenkel zu Oedem besteht. Deckgläschenpräparate aus den necrotischen Partieen zeigen neben vielen Kokken einzelne deutliche Kapseldiplokokken, aus dem Oedem vorwiegend die letzteren. Auf den Därmen ein feiner, in beiden Pleuren ein etwas reichlicherer Fibrinbeschlag, hier mit einem trübserösen Erguss combinirt: von beiden Regionen untersuchtes Fibrin enthält reichliche, zum Theil wohlcharakterisirte Kapseldiplokokken, zum Theil lancettförmige Mono- und Diplokokken ohne deutlichen Kapselsaum, stellenweise auch Anordnungen derselben zu kleinen Ketten. Im Blut sind zahlreiche Kapseldiplokokken in Reinkultur. Milz geschwollen. Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergiebt keine pathologischen Veränderungen, die der Nieren aber viel Zerfallserscheinungen des aufgelockerten Parenchyms bei wohltingirten Kernen, Detritus in gewundenen und geraden Canälchen und amorphe Exsudate in den Glomeruluskapseln. Am Ort der Inoculation lag als nekrotischer Fetzen das überimpfte Stück Nierengewebe: es ist, wie Färbungen der gehärteten und mikrotomirten Partikelchen erweisen, eine fast völlig structurlose, sich diffus tingirende Masse ohne jede Andeutung von Kernen, aber mit reichlicher Bacteriendurchwucherung; vereinzelt Kapseldiplokokken.

Mikroskopische Untersuchung der in Alcohol und Müller'scher Lösung gehärteten menschlichen Organe ergiebt einen geringen Grad von Fettleber, am Pancreas Partieen, in denen alle Zellen eines Acinus durch mangelhafte Kerntinction auffallen; auch ein gruppenweises Zusammenliegen derartig veränderter Acini wird hin und wieder beobachtet; die Capillaren sind wohlgefüllt, an einer Stelle liegt ein Blutextravasat.

An den Nieren, in den gewundenen und geraden Canälchen der Rindensubstanz ausgedehnter Protoplasmazerfall in allen Stadien, in ihren Lumina abgebröckelte Zelltrümmer. Nur selten sind Kerne sehr blass oder nicht gefärbt. Cylinder spärlich, Exsudate in den Bowman'schen Kapseln reichlich: es handelt sich dabei um einen feinkörnigen, vereinzelt mit Schatten von rothen Blutzellen vermengten Detritus. Die Capillaren sind gefüllt. Einmal sahen wir einen Glomerulus mit erheblich verdickter Kapsel.

Durch Behandlung einzelner Gewebsstückchen nach Flemming, Härtung im Chromosmiumessigsäuregemisch und Saffraninfärbung, erhellt, dass das in seinem Gefüge gelockerte Rindenepithel an einzelnen Stellen einer feinkörnigen Verfettung verfallen ist.

30. Emma D., 24 Jahre. Aufgenommen 10. April, gestorben 11. April 1893, gegen Schluss des achten Krankheitstages.

Wohlentwickeltes, benommenes Mädchen. Oberer und unterer Lappen der rechten Lunge ergriffen. Herzaction normal, beschleunigt. Geringer Icterus. Im Urin Albumen, kein Blut, mikroskopisch Cylinder, vorwiegend hyalinen Charakters und Detritus mit spärlichen Leukocyten. Temp. 40,4°, Puls 132—158, Resp. 50—68.

Autopsie 27 Stunden p. m.: Linke Lunge sehr blutreich, in der durch mehrfache pleuritische alte Adhäsionen fixirten rechten im oberen Lappen graue, im unteren rothe Hepatisation, Mittellappen frei, atelectatisch. Decubitalgeschwür im Larynx an der Interarytänoidealfalte. Milz sehr weich, 16:10,5:3,2 cm. Nieren durch Verbreiterung der Rindenschicht vergrössert, blutreich, rechte 13,5:7,5:4 cm, linke 13,5:7:3 cm gross, Oberfläche glatt.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren ergiebt Schwellung und Zerfall des Protoplasmas der Rindenepithelien. Vielfach sind einzelne Kerne geschwunden. In



den Kapselräumen Ablagerungen, zum Theil sehr reichlich, die vorwiegend amorph sind, hie und da Zellen und Zelltrümmer in sich schliessen oder Zellschatten, die älteren rothen Blutkörperchen gleichen. Mehrfach in den gewundenen Canälchen und in Henle'schen Schleifen Cylinder, einzelne derselben sehr gesättigt gefärbt. Gefässe, besonders in der Grenzschicht, stark gefüllt. Keine Processe am Zwischengewebe. Färbung auf Bakterien positiv; Menge spärlich, Localisation in den Gefässbahnen.

31. Wilhelm Z., 37 Jahre. Aufgenommen 11. Mai, gestorben 15. Mai, am Ende des achten Tages.

Ist Potator. Ueberstand als Kind Scharlach, Masern, Varicellen und Diphtherie. Thorax voluminös gebaut, Lungengrenzen erweitert. Rechter unterer Lappen infiltrirt. Herzbefund normal. Sehr leichter Icterus. Urin ohne Albumen und Bilirubin, spec. Gew. 1018. 14. Mai. Urinmenge täglich über 1 l, spec. Gew. 1020—1024, Albumen spurweis zuletzt vorhanden. Fieber irregulär. Puls sub finem sehr frequent und klein.

Autopsie 30 Stunden p. m.: Piagefässe stark gefüllt. Herz makroskopisch normal. Schiefrige Färbung der stark emphysematösen Lungen. Beide Lungen zeigen reichliche feste strangförmige Pleurasynechien, der Unterlappen rechts ist grau, die untere Hälfte des Oberlappens rothgrau hepatisirt. Perihepatitische Stränge. Leber blutreich, ohne Anomalien, Färbung gelbroth. Milz brüchig, weich, 15 : 9,0 : 3,5 cm. Nieren weich, sehr blutreich, Rinde leicht geschwollen, Oberfläche glatt, Färbung graugelb, opak; Grösse rechts 12 : 6 : 3,75 cm, links 12 : 6,2 : 3,5 cm.

Mikroskopische Untersuchung: Starke Gefässfüllung in den Nieren. Intensiv und extensiv weitgehende Protoplasmaveränderungen an den Epithelien der Rinde, der dem Lumen zugekehrte Theil des Protoplasma vielfach völlig abgestossen, so dass scharfrandige flache Zellen zurückbleiben. Grobscholliges und feinkörniges Material in den Rindencanälchen. Die geraden Markcanälchen sind auch betroffen, auch Kernschwund in ihnen stellenweise bemerkbar. Mässig reichliche hyaline Cylinder. Auffallend häufig Kernschollen in den Glomerulusexsudaten. Mehrfach stösst man auf verödete Glomeruli. Keine interstitiellen Processe. — Pankreas normal. In der Leber an einer Stelle bedeutende Capillarectasie und Zellenschwund.

Weigert'sche Bakterienfärbung zeigt in den Nieren relativ reichliche Kapseldiplokokken, in den grossen Gefässen, in den Capillaren und intracanaliculär, einmal lag in einer Capillare ein ganzer Schwarm derselben.

32. Julius F., 38 Jahre alt. Aufgenommen am 2. Mai, starb am 5. Mai nach $8^1/_2$ Tagen.

Vor 23 Jahren Variola, sonst gesunder, kräftiger Mann, Küper. Haut etwas ikterisch. Herzbefund normal. Urin: spec. Gewicht 1021, enthält Eiweiss, kein Blut oder Gallenfarbstoff, viel Urobilin, verminderte Chloride, mikroskopisch Detritus. keine Cylinder. Linker Oberlappen ergriffen. 3. Mai. Benommenheit. Durchfall. Urin bis 750 cm täglich, spec. Gewicht 1020—1021, enthält Albumen. 5. Mai. Hohes Fieber, Puls bis 144, Respiration 56, Cyanose, Benommenheit.

Autopsie 26 Stunden post mortem: Alte leptomenningitische Trübungen; Oedem der Pia; Gehirn fest, sehr blutreich. Im Herzbeutel 150 ccm trüber Erguss und dicke Fibrinniederschläge. An Peri- und Endocard kleine Ecchymosen. Herzfleisch schlaff, ohne Fleckungen, Klappenapparat und Aorta intact. In der linken Pleura an 100 ccm dickflockigen Exsudates; Oberlappen dieser Lunge grau, Unterlappen roth hepatisirt. Rechte Lunge ödematös, blutreich. Milz schlaff, 10:6:2 cm. Hyperämie der Leber und Nieren, ersterere gelb, stark verfettet, letztere von glatter



Oberfläche, auf dem Durchschnitt trübe, die rechte 11 : 7 : 3 cm, die linke 11,5 : 7 : 4 cm gross. Das mediastinale Fettgewebe ödematös. An den übrigen Organen keine Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund: In den Nieren in ausgedehnter und diffuser Weise Protoplasmazerfall und Kernnekrosen nebeneinander, ersterer aber das Bild beherrschend; in vielen Harncanälchen beide Vorgänge. Kerntrümmer und körniger Detritus, der aber bei den in Müller'scher Lösung gehärteten Präparaten mehr als grobe Trümmer imponirt, in den gewundenen und geraden Rindencanälchen. Ebenfalls mehr oder weniger grobkörniges Exsudat liegt in den Bowman'schen Kapseln mitunter mit wohlconturirten, zellähnlichen aber kernlosen Schollen vermengt, welche rothe Blutzellen an Grösse weit übertreffen. Körnige und mehr noch homogene tiefgefärbte Cylinder in den Tubuli contorti, den Schleifen, ferner besonders reichlich in den Sammelröhren. Grössere Gefässe und Capillaren prall gefüllt. In der Leber reichlich Fett in den peripheren Acinuszonen; Pankreas bietet normale Verhältnisse.

Die Untersuchung nach Flemming hergestellter Nierenschnitte ergiebt nur geringe herdförmige Verfettungszonen in den Regionen mit starken Protoplasmaveränderungen.

Ein gleich nach der Section in der schon beschriebenen Weise mit Nierenparenchym geimpftes Kaninchen wurde am 5. Tage matt. Die Impfstelle secernirte reichlichen weissen, kokken- und stäbchenhaltigen Eiter. Tod nach $9\frac{1}{2}$ Tagen. Schon in nächster Umgebung des erwähnten Abscesses beginnt eine mehr trockene weisse Nekrose des Unterhautgewebes und der Rückenmusculatur, in Färbung und Consistenz an tuberculöse verkäste Massen erinnernd; sie erstreckt sich nach oben zu bis zur Mittellinie des Rückens, nach unten fast bis zu der des Bauches, nach vorn und hinten bis an die oberen Abschnitte der resp. Extremitäten. In der Pectoralisregion trübseröse Durchtränkung des Unterhautgewebes; im Deckglaspräparat überwiegend lanzettförmige Kapseldiplokokken neben einzelnen dicken Stäbchen. Im Blut wurde nach längerem Suchen ein Kapseldiplococcus gefunden. Brust- und Bauchhöhle unverändert. Milz gross.

Mikroskopisch untersucht weist die Leber keinerlei Alterationen auf, die Nieren aber am Protoplasma der gewundenen Tubuli Lockerung und Zerfall neben vereinzelten Kernnekrosen. In den Glomeruluskapseln liegt fast durchweg ein feinkörniges Exsudat. Cylinder wurden nicht gesehen.

33. Marie E., 29 Jahre alt. Moribund am 19. Mai aufgenommen, stand im neunten Krankheitstag.

Autopsie 13 Stunden post mortem: Hirnbefund — ausser Blutreichthum — normal. Herz ohne Besonderheiten. Lungen nirgend verwachsen; der Oberlappen rechts grau hepatisirt, Milz schlaff, 11 : 6 : 1,75 cm. Nieren auffallend gross, besonders die rechte, von glatter Oberfläche, gelblich graurother Farbe, mit verbreiteter Corticalregion und starker Blutfüllung 16 : 6 : 3,5 cm bezw. 13,5 : 6,5 : 3 cm messend. Leber blutreich. Genitalorgane normal.

Mikroskopische Untersuchung: In den Nieren sind die Gefässe nicht sonderlich stark gefüllt. Zwischengewebe normal. Im Cortex reichlicher Protoplasmazerfall, das losgelöste Material ist netzartig im Canälchenlumen angeordnet, die zurückbleibenden niedrigen Zellreste setzen sich, zum Theil scharfrandig, gegen letzteres ab, wie sich besonders gut bei der polychromen Färbung nach Unna ergiebt. Vereinzelt Kernschwund. Ausgiebige Exsudate in den Bowman'schen Kapseln, meist amorph, stellenweis mit einzelnen freien ovalen Zellen. Sehr viel Cylinder in den gewundenen Canälchen und Henle'schen Schleifen, — und zwar dunkel und matt mit Eosin sich färbende, hyaline und grobkörnige, kleine Kernschollen in sich schliessende, durch



Saffranin tief dunkelroth tingirte Cylinder. — Bei der Flemming'schen Färbung findet man in kleinen Rindenbezirken sehr feine Fetttröpfchen in den Zellen und dem von ihnen abgelösten Detritus; dieselben kommen auch in jenen saumförmigen Protoplasmaresten und in Henle'schen Schleifen vor. Zugleich geben diese Bilder guten Aufschluss über die Entstehung des Gitterwerks im Lumen aus Fortsätzen der in ihrem Gefüge veränderten Epithelien.

An Schnitten aus der Leber ist nur ein mässiger Pigmentreichthum bemerkenswerth, an solchen aus dem Pankreas eine besonders starke Blutfüllung; sonst liegen normale Bilder vor.

Färbungen auf Bakterien ergeben positive Resultate: lanzettförmige Diplokokken liegen spärlich in den renalen Capillaren, sind aber unschwer in den grösseren venösen Gefässen von Nieren, Leber und Pankreas aufzufinden.

Ein mit einem frisch exidirten Stück Nierenparenchym inficirtes Kaninchen stirbt unter starker Abmagerung nach $6^1/_2$ Tagen: diffuse, von der Impfstelle bis weit unter den Bauch reichende Nekrose und eitrige Durchtränkung des Unterhautgewebes, trübes Oedem in der Peripherie dieser Partien sind der vorwiegende Befund an ihm. Jenes Oedem enthält in Deckglaspräparaten fast ausschliesslich Kapseldiplokokken, im Blut sind diese äusserst spärlich. Mikroskopisch untersucht zeigt die Leber normale Verhältnisse, die Nieren Auflockerung und Schwellung des Epithels der Tubuli contorti, in einem Gesichtsfeld auch ein Blutextravasat.

34. Christian Qu., 77 Jahre alt. Aufgenommen am 10. Januar 1893, erkrankte hier acut am 27. Februar, starb am 7. März, nach $8^1/_2$ tägiger Krankheit.

War im Krankenhaus wegen vager rheumatischer Schmerzen, Taubheit durch Trommelfellveränderungen und seniler Demenz. Lungen frei; niemals wurde Albumen im Urin gefunden. — Während der Pneumonie im linken Oberlappen irreguläres Fieber, verminderte Urinmenge, 150—300 ccm, vom spec. Gew. 1020—1030, spurweis Albumen enthaltend. 5. März: Auch über dem rechten oberen Lungenlappen (ohne Dämpfung) bronchiales Athmen. 7. März: Tod unter Herzschwäche.

Autopsie 30 Stunden p. m.: Alte leptomeningitische Trübungen. Atheromatöse Flecke an den Hirnarterien. — Pericard und Herzklappen frei, Myocard tiefbraun mit vielfachen Schwielen. Ausgebreitete endarteriitische Veränderungen der Aorta. Graue Hepatisation im ganzen linken Oberlappen, im rechten lobuläre Heerde mit rother, granulirter Schnittfläche. Vereinzelte alte Pleurasynechien. Milz schlaff, 6,5 : 4,5 : 1,5 cm. Muskatleber. Nierenkapseln leicht zu lösen, die Organe ganz leicht an der Oberfläche granulirt mit mehrfachen hirsekorngrossen Cystchen und chagrinirter gelbrother Färbung, Grösse 12 : 5 : 3 cm bezw. 10,5 : 4 : 3 cm, die Rinde nicht verschmälert. Prostata klein.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: Am Epithel der Rinde, auch in den geraden Canälchen derselben, Protoplasmazerfall in Form feinkörnigen Materials ab und zu bis zu völliger Abstossung der centralen Partien und „Saumbildung" der restirenden Zelltheile auf der Membrana propria. Vereinzelt Kernschwund. Mehrere verödete, zum Theil rein hyalin degenerirte Glomeruli nahe der Oberfläche. Interstitielles Gewebe frei. In der Rinde vielfach auffallend ektatische Harncanälchen, hin und wieder von Cylindern ausgefüllt. Ueberhaupt sind diese sehr zahlreich, homogen und feingekörnt, schwächer und intensiver tingirt, die gewundenen Tubuli und Henle'schen Schleifen bevorzugend, häufig auch in den geraden Canälchen der Pyramiden angetroffen. In den Bowman'schen Kapseln wechselnd reiche Exsudate, selten mit erkennbaren Kerntrümmern.

35. Wilhelm S., 46 Jahre alt. Aufgenommen und gestorben am 14. März nach 8—10 tägiger (?) Krankheit. Moribund recipirt.



Autopsie 21 Stunden p. m.: Geringer Icterus der Haut. Kräftiger Knochenbau. Weissliche alte Trübungen der ödematösen und blutreichen Pia mater. Herzbeutel: an 100 ccm klaren Ergusses; Myocard, Herzklappen intact, Aortenintima zeigt, besonders am Arcus, gelbliche Einlagerungen. Lungen nirgends verwachsen: die linke stark ödematös, die rechte, mit gelber Fibrinschicht bedeckt, zeigt im oberen graue, im unteren Lobus frischrothe Hepatisation. Milz hart, 11 : 7 : 3 cm. Nieren glatt, makroskop. unverändert; rechte 11,5 : 5 : 4 cm, linke 11,5 : 5 : 3,5 cm gross. Leber blutreich; scharfe Acinuszeichnung.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: In der Rinde streifige Narben und multiple Glomerulusschrumpfungen, daneben circumscripte kleinzellige Infiltrationsherde. Gefässfüllung mittleren Grades. Am Rindenepithel vorwiegend Protoplasmaschwellung und -auflockerung ohne erheblichen Zerfall. Das Lumen der gewundenen Canälchen ist deshalb oft noch frei, nur hier und dort mit feinem Detritus gefüllt; in den genannten Canälchen sind hin und wieder einzelne Kerne ungefärbt geblieben. Feinkörnige, sehr selten Zelltrümmer, nie rothe Blutzellen führende Exsudate in den Glomeruluskapseln; ihr Epithel ist gut erhalten, selten nur in zusammenhängender Lage über kurze Strecken abgehoben. Detrituscylinder liegen mehrfach in der Grenzschicht, selten in den geraden Pyramidencanälchen. Bakterienfärbung negativ.

36. Henriette F., 66 Jahre alt. Aufgenommen 5. Mai, gestorben 10. Mai nach etwas mehr als $9^1/_2$ tägiger Krankheit.

Litt als Kind an Lupus des Nase. Später gesund. Kräftige Frau mit starkem Panniculus adiposus. Herzbefund normal, Puls frequent, aber voll und regelmässig. Rechter unterer Lungenlappen ergriffen. Urin ohne Albumen und Bilirubin, reich an Urobilin, spec. Gewicht 1011. 7. Mai: Puls voll. Temperatur nicht sehr hoch, um 38,5°; die Pneumonie geht hinten auf den rechten Oberlappen über. 10. Mai: Tod unter wachsender Dyspnoe; Herzaction bis zum Ende auffallend kräftig. Urinmengen gering, 500—900 ccm, spec. Gewicht 1012—1014, seit dem 6. Mai, mit Ausnahme des 8. Mai, täglich spurweis Albumen führend.

Autopsie 25 Stunden post mortem: Alte Lupusnarben an der Nase und der Epiglottis. Lungen frei von tuberculösen Herden, Bronchialdrüsen verdickt, weich, schiefrig, Pleurahöhlen ohne Besonderheit, auf der rechten Lunge nur geringe leicht abziehbare Fibrinauflagerungen. Der mittlere und untere Lappen derselben ist grau-, die hintere Partie des Lobus superior grauroth hepatisirt. Herzfleisch und Herzklappen intact, Aorta zeigt fleckweise endarteriitische Verfärbungen. Sehr kleine schlaffe Milz, 10 : 5 : 3,5 cm. Leber unverändert. Nieren makroskopisch normal, rechte 10,5 : 6 : 3 cm, linke 12 : 6 : 3 cm gross.

Mikroskopische Untersuchung: In den Nieren alte Glomerulusverödungen und vereinzelte kleine Narben im interstitiellen Gewebe; keine frischen Veränderungen desselben. Starke Gefässfüllung, besonders in den Venenästen. Im Rindenparenchym überwiegt Protoplasmazerfall verschiedenen Grades mit Anhäufung feinen, amorphen, selten scholligen Detritus in den Canälchen-Querschnitten über caryolytische Processe in den Tubuli contorti und recti: diese betreffen nur selten ein ganzes oder mehrere bei einander liegende Kanälchendurchschnitte. Reichliche Exsudate in die Bowman'schen Kapselräume. Auch hyaline Cylinder reichlich; sie liegen alle in den Henle'schen Schleifen.

In Schnitten aus der Leber mässige Pigmentablagerung und vereinzelte Blutextravasate, im Pankreas eine bei verschiedenen Kernfärbungsmitteln sehr prägnante und ausgiebige Coagulationsnekrose einzelner Zellen, Zell- und Acinuscomplexe, einmal selbst über ein ganzes Läppchen reichend; das interstitielle Gewebe ist intact; Hämorrhagien fehlen; die Weigert'sche Bakterienfärbung ergiebt hier ein negatives Resultat.



37. Max T., 45 Jahre alt. Aufgenommen am 5. Februar, gestorben wenige Stunden später am 6. Februar, am 10. Krankheitstage.

Der linke Oberlappen war infiltrirt, die Herzthätigkeit äusserst beeinträchtigt, Lungenödem trat ein. Auffallend ausgeprägter Icterus. Kein Urin.

Autopsie 30 Stunden p. m.: Herz normal. Verhältnissmässig starkes Atherom der Aorta im ganzen Verlauf. Lungen nur hie und da leicht lösbar verwachsen, — im linken Oberlappen vorgeschrittene graue Hepatisation, die übrigen Lappen ödematös, blutreich. Milz klein. Nieren und Leber hyperämisch. Ebenso die Pia-Gefässe; fleckweise Endarteriitis der Art. basilaris.

Mikroskopischer Befund in den Nieren: Reichliche Blutfüllung, besonders der grösseren Gefässäste, während die Capillaren im Vergleich hierzu relativ gering gefüllt sind. Ausgeprägte Endarteriitis der interlobulären Arterienästchen. Im Cortex, bis an die Oberfläche reichend, dichte streifige oder keilförmig sich nach jener zu verbreiternde Infiltrationsherde und ältere Narben mit vielfachen geschrumpften Glomeruli. Am Epithel der Tubuli contorti und der geraden Markstrahlen sehr ausgedehnte Schwellung und Lockerung des Protoplasma und netzartige Anhäufung des abgestossenen Materials im Lumen; zum Theil scharfrandige Grenzen der restirenden flachen, wohlgefärbte Kerne aufweisenden Zellen, wodurch die Canälchen sehr erweitert erscheinen. Auf einzelne Zellen der gewundenen Canälchen beschränkte Kernnekrose. Sehr viel hyaline Cylinder, besonders zahlreich in der Grenzschicht, wo ganze Gruppen zusammenliegen, spärliche in den Tubuli recti der Marksubstanz. In den Bowman'schen Capseln viel amorphes Material, mitunter auch grosse, flache, zum Theil kernlose Zellen. Die Färbung verschiedener Schnitte auf Bakterien ergiebt negative Resultate.

Die Schnitte aus der Leber sind bis auf einen mässigen Gehalt an braunem feinkörnigem Pigment normal.

38. Karl A., 48 Jahre alt. Aufgenommen am 23. März, gestorben am 30. März, am 10.—11. Krankheitstage.

Starker Potator, der schon einmal Delirium tremens hier überstand. Sensorium verwirrt, Unruhe, Gestaltensehen. Herzaction gut. Rechter oberer Lungenlappen infiltrirt. Leber vergrössert. Mässiger Durchfall. Urin albumenfrei. 29. März: In den Folgetagen Febris continua zwischen 38—39°, zuletzt bis 40,4° ansteigend. Urinmenge gering, um 500 ccm, specifisches Gewicht 1023—1032, nur an den beiden letzten Tagen ist Eiweiss darin nachzuweisen. Exitus unter Delirien und Herzschwäche.

Autopsie 11 Stunden p. m.: Frische eitrige Meningitis, deren Eiter sich in bei der Section gemachten Strichpräparaten als Kapseldiplokokken-haltig erweist. Herzbeutel frei, Herz gross, der rechte Ventrikel leicht hypertrophirt und dilatirt. Emphysema pulmonum; der rechte Oberlappen in grauer Hepatisation, Schnittfläche sehr grob granulirt, — übrige Lungenpartien ödematös. Beiderseits multiple alte Pleuraadhärenzen. Aorta mässig stark endarteriitisch verändert. Milz weich, blutreich, 14 : 8 : 4 cm. Leber vergrössert, gelb, verfettet. Nieren leicht aus der Kapsel zu schälen, Oberfläche ganz leicht granulirt, glänzend, von normaler Farbe. Nierenrinde verbreitert, trübe; Grösse rechts 13 : 5 : 3 cm, links 12 : 4,5 : 4,5 cm.

Mikroskopischer Befund: In der Leber reichlich Fett. In den Nieren zeigen die Gefässe mittleren Füllungsgrad, das interstitielle Gewebe ist normal; ganz vereinzelt ein verödeter Glomerulus. Das Rindenepithel ist stellenweise verhältnissmässig gut erhalten; im Lumen vieler gewundener Canälchen nur ganz zarter, körniger Detritus. An anderen Stellen, so auch in manchen geraden Canälchen der Rinde hat Schwellung und unregelmässige Zerreissung der centralen Zellpartien



Platz gegriffen, Bildung zackiger Ränder und Ansammlung eines mehr massigen Detritus. In den meisten Bowman'schen Kapseln reichliche Exsudatmassen, welche auch einzelne Zellen führen. Cylinder relativ reichlich, zum Theil blassroth, häufig tiefroth durch Eosin gefärbt; sie liegen in Henle'schen Schleifen und gleich häufig in der Marksubstanz.

Mehrere auf Vorhandensein von Bakterien untersuchte Schnitte ohne diesbezüglichen Befund.

39. Elisabeth U., $1^1/_2$ Jahre alt. Erkrankt am 30. October, gestorben am 10. November, nach 11 Tagen.

Acuter Beginn, hohes Fieber mit eintägiger Remission, schwer afficirtes Allgemeinbefinden.

Autopsie 28 Stunden p. m.: Totale Hepatisation des ganzen rechten Lungenoberlappens, Schnittfläche körnig, Färbung aber sehr verschieden, es liegen gelbgraue und graue Inseln mehr in den centralen Partien inmitten graurother und besonders in den hinteren unteren Theilen rothinfiltrirter Partien. Pleura durch frische Fibrinbeschläge getrübt. Grosser Milztumor. Uebrige Organe normal.

Mikroskopischer Befund: In den Nieren nur hin und wieder geringfügige Alterationen, Schwellung des Zellprotoplasmas in den gewundenen Canälchen und geringe Auflockerung ihrer centralen Theile. Interstitielles Gewebe frei. Keine Kernnekrosen. Glomeruli frei. Einmal lag ein körniger Cylinder in einer Henle'schen Schleife. Gefässe gut gefüllt.

In der Lunge reichliche Diplokokken (auch in Lungengefässen).

In 2 mit dem frischen Saft des Nierenparenchyms bestrichenen Agar-Agar-Röhrchen gehen vereinzelte Colonien an: ein Gemisch von Streptokokken und Pneumokokken.

Ein mit Nierengewebe unter die Rückenhaut geimpftes Kaninchen blieb leben.

40. Georg M., 55 Jahre alt. Aufgenommen am 19. Jan., gestorben am 27. Jan. am Beginn des 12. Krankheitstages.

Früher gesunder, kräftiger Arbeiter. Normaler Herzbefund. Unterlappen der rechten Lunge infiltrirt. Temperatur bis 40,5°, Puls 120—128, Respiration 20—24. Keine Leukocytose. Milz klein. Leber vergrössert. Urin enthält geringe Mengen Eiweiss, verminderte Chloride, wiegt 1017. 22. Jan. rechter Oberlappen, 23. Jan. Mittellappen ergriffen. Puls 104—116, Respiration bis 32. 24. Jan.: rostbraune Sputa. Allgemeinbefinden verschlechtert. Puls kleiner. Keine Leukocytose. 27. Jan.: Temperatur zwischen 38,4—40°. Respiration 32—62, leichte Delirien, Cyanose, unregelmässige Herzthätigkeit. Urin dauernd albumenführend, in den letzten Tagen nur spurweis; Mengen normal, über 1000—2000 ccm, spec. Gewicht 1016—1020. Stuhl retardirt.

Autopsie: Am Herzen normaler Befund, an Aortenwurzel und Coronararterien geringes Atherom. Lungen emphysematös, Ober- und Mittellappen rechts in rothgrauer, Unterlappen in graugelber Hepatisation. Milz nicht vergrössert. Nieren geschwollen und trübe, sehr blutreich. Leber desgleichen trübe. Uebrige Organe ohne Befund.

Mikroskopische Untersuchung: Am Protoplasma des Rindenepithels begegnet man in den Nieren stellenweise einer starken Schwellung; die Canälchen sind hier mit Detritus gefüllt. Vereinzelt und gruppenweise auch Kernnekrose. Die Veränderungen sind aber im Ganzen intensiv und extensiv gering. Hyaline Cylinder liegen spärlich in Henle'schen Schleifen; nur sehr vereinzelt und nie recht reichlich ferner feinkörniger Detritus in den Kapselräumen um die Glomeruli. Arterielle und venöse Ge-



fässe nicht übermässig gefüllt. Im Epithel einzelner gerader Tubuli der Marksubstanz gelbes, grobkörniges Pigment. Keine interstitiellen Processe. Die Weigert'sche Bakterienfärbung erschliesst das Vorhandensein lanzettförmiger Diplokokken in den Venen, in intertubulären Capillaren und auch im Innern der Canälchenlumina.

In Schnitten aus der Leber spärliche Hämorrhagien.

41. Johann R., 46 Jahre alt. Aufgenommen am 23. Januar, gestorben am 31. Januar, am Beginn des 14. Krankheitstages.

Früher gesunder, starkknochiger wohlgenährter Mann, Potator. Leicht icterische Hautfärbung. Sensorium benommen, Delirien. Herzbefund normal. Der Unterlappen der linken Lunge ist befallen. Leber vergrössert. 29. Januar: Nach einer Continua um 39° heut kritischer Abfall auf 36,1° unter Schweiss, mit Rückgang der Puls- und Respirationsfrequenz. Benommenheit hält an. Abends Fieberanstieg bis 39°. 30. Januar: Rechter Unterlappen ergriffen. Rostfarbene Sputa, Dyspnoe, kleiner Puls. 31. Januar: Collaps. Urin während dieser Zeit nicht sonderlich vermindert, trotz 3—4 mal eintretenden Durchfalls, bis zu 1250 ccm und bei täglicher Prüfung eiweissfrei.

Autopsie 22 Stunden p. m.: Sehnige weisse Fleckungen der ödematösen und blutreichen Pia mater. — Bluterguss in der Scheide des M. rectus abdominis. Herzfleisch blass, schlaff, Herzklappen intact. Spärliche endarteriitische Fleckchen an Aortenwurzel und -bogen. In dem linken Pleuraraum 500 ccm gelber, Fibrinflocken führender Flüssigkeit. Linke Lunge mit Ausnahme des Apex gelbgrau hepatisirt, der rechte Unterlappen frischroth infiltrirt. Milz leicht vergrössert. Leber gross, gelb, glatt. Niere blutreich, rechte 11,5 : 6,5 : 3,5 cm, linke 11,5 : 6 : 3 cm gross. Die Marksubstanz contrastirt scharf gegen die leicht verbreiterte opake gelbgraue Rinde.

Mikroskopischer Befund: In der Nierenrinde, in gewundenen und geraden Canälchen derselben, ausgedehnte schwere Plasmolyse; die Abstossung ist häufig bis zu glatter „Saumbildung" gesteigert; das vom Epithel abgelöste Protoplasma füllt gitterähnlich die Lumina; die Zellen kehren diesen oft sehr bizarre Grenzen zu. Selten einzelne Kernnekrosen. Multiple hyaline Cylinder, oft sehr langgestreckt, in den gewundenen Canälchen und Henle'schen Schleifen, seltener auch in den geraden Pyramidenröhrchen. Ganz vereinzelt und stets spärlich liegt Detritus mit und ohne wohlerhaltene Kerne in den Glomeruluskapseln, die von ihren Capillarschlingen fast völlig ausgefüllt werden. Gefässe und interstitielles Gewebe intact.

Lanzetförmige Diplokokken finden sich in den nach Weigert gefärbten Schnitten relativ reichlich, in den grossen Venen, den Capillaren, auffallend häufig aber auch intracanaliculär.

In der Leber: etwas Fett in den peripheren Zellen der Acini, sonst keine Veränderungen.

42. Wilhelm W., 69 Jahre alt. Aufgenommen am 8. Mai, starb am 9. Mai, am 14. Krankheitstage.

Kräftig gebauter Maurer, nach einem „Unfall" seit Jahren „arbeitsunfähig". Lobus superior und inferior der rechten Lunge befallen. Puls regelmässig, periphere Arterien arteriosclerotisch, Herzbefund normal. Im Urin eine Spur Eiweiss. Temperatur 38,2—39,2°. 9. Mai: Puls wird klein, frequent, die Respiration steigt an, Lungenödem.

Autopsie 17 Stunden p. m.: Oedem der Pia. — Im Oberlappen und Unterlappen des rechten Lungenflügels vorgeschrittene, graugelbe, auf dem Durchschnitt gekörnte Hepatisation; Pleura fibrinüberzogen. Herzfleisch bräunlich, Klappen intact. Aorta thoracica zeigt reichliche endarteriitische Veränderungen. Milz schlaff,



10 : 5 : 1.8 cm. Leber blutreich. Nierenrinde trüb, geschwollen, die Nieren an sich nicht sonderlich gross, rechte 10 : 4,5 : 2,5 cm, linke 10,5 : 5,5 : 3 cm.

Mikroskopischer Befund: Ab und zu in den Nieren verödete Glomeruli; keine interstitiellen Processe. Viel Quellung und staubförmiger Zerfall des Protoplasma, Anordnung des zerfallenen zu feinem Maschenwerk im Lumen der gewundenen Canälchen. Nur das Rindenepithel ist ergriffen. Spärliche Kernnekrosen in den geraden Harnwegen der Markstrahlen. Meist geringe, selten reichlichere Detritusmengen in einem Theil der Bowman'schen Kapselräume. Homogene Cylinder sind rar, einmal lag ein grobklumpiger in einer ectatischen Henle'schen Schleife.

In Schnitten aus der Leber begegneten wir mehrfach Hämorrhagien ins Parenchym mit Zertrümmerung und Unterbrechung der Leberzellenbalken; die Blutungen liegen zumeist an der Grenze zwischen zwei Acini. Sonst normale Verhältnisse.

43. Wilhelm V., 42 Jahre alt. Aufgenommen am 11. März, gestorben am 13. März, nach etwas über vierzehntägiger Krankheit.

Hatte vor 4 und vor 2 Jahren Typhus, war sonst gesund. Kräftiger Kohlenarbeiter, Potator. Benommenheit, Cyanose, Tremor manuum. Ganze rechte Lunge infiltrirt. Puls klein, frequent, Herztöne rein. Stühle diarrhoisch. Urin enthält eine Spur Eiweiss, kein Blut, im Sediment keine Cylinder, spec. Gew. 1010. 13. März: Herzschwäche. Exitus. Dauernd geringe Albuminurie.

Autopsie 25 Stunden p. m.: Oberlappen der rechten Lunge grau, Unterlappen roth hepatisirt, die Pleura trägt Fibrinmantel. Milz geschwollen 12,3 : 8 : 4 cm. Nieren gross, glatt, trübe 12 : 6,5 : 3,5 bezw. 12 : 5 : 4 cm. Uebrige Organe ohne makroskopischen Befund.

Mikroskopische Untersuchung: In den der Oberfläche nahegelegenen Theilen der Nierenrinde trifft man auf geschrumpfte Glomeruli und circumscripte kleine Partien, in denen das Parenchym durch Narbengewebe substituirt ist; diese Herde sind so multipel, dass fast jedes Gesichtsfeld einen solchen enthält. Gefässe ohne Veränderungen. In der Corticalsubstanz sehr starke plasmolytische Alterationen, alle Stadien von einfacher Schwellung bis zu gänzlichem Zerfall und Ablösung der dem Lumen zugewandten Zelltheile: das Canälchen scheint an solchen Stellen dadurch sehr erweitert, das Epithel hat flache, schmale Säume gebildet; die Kerne sind wohlgefärbt. Hyaline Cylinder in mässiger Menge im Mark und in den Henle'schen Schleifen. Exsudatmassen überwiegend amorpher Natur, vereinzelt Kern- und Zellreste aufweisend, in den Glomeruluskapseln. Frische Processe am Zwischengewebe fehlen in Rinde und Mark.

Keine parenchymatösen oder interstitiellen Veränderungen in der Leber.

44. Heinrich K., 47 Jahre alt. Aufgenommen am 14. April, gestorben am 17. April, am Ende des 15. Krankheitstages.

Nicht sehr kräftig gebauter, blasser Arbeiter. Kein Abusus spirituosorum. Früher gesund. Unruhe, Unorientirtheit. Geringer Icterus. Oberlappen der rechten Lunge ergriffen. Herzaction kräftig. Im Urin etwas Albumen, kein Blut oder Bilirubin, viel Urobilin und Urate, Chloride eher vermehrt. Im Sediment ganz vereinzelte cylinderähnliche Gebilde, Epithelzellen, Detritus. Durchfall. 16. April: Urinmenge herabgesetzt 550—800 ccm, spec. Gew. 1020; andauernder Albumengehalt. Puls schwächer und schneller. Grosse Unruhe, Erbrechen, Nackensteifigkeit. Pupillen weit, reagiren träge. 17. April: Exitus nach protrahirtem Sopor.

Autopsie 13 Stunden p. m.: Eitrige Leptomeningitis vorwiegend der Convexität; das Exsudat enthält reichliche Kapsel-Diplokokken. — Im Herzbeutel mehrere fadenförmige Adhäsionen, keine vermehrte Flüssigkeitsmenge. Herzfleisch dunkel, fest, Klappen zart; in der Aorta ascendens einzelne endarteriitische Stellen.



Lungen beiderseits mehrfach verwachsen, rechte Pleura in toto fibrinbelegt, der Oberlappen dieser Seite ist grau, der Mittellappen grauroth-, der untere roth bis rothgrau hepatisirt. Im Oberlappen eine erweichte Höhle, die rahmige, graugelbe, nicht fötide Flüssigkeit enthält; sie hat ungefähr Kleinapfelgrösse. Der Eiter enthält reichliche Mengen von Leukocyten und elastische Fasern, das gefärbte Deckglaspräparat sehr viel Kapseldiplokokken. Milz weich geschwollen, 14 : 9 : 4 cm. Leber: mit nicht sehr scharfer Acinuszeichnung, blutreich. Nieren blutreich, trübe, Corticalschicht leicht verbreitert; Grösse rechts 13 : 6,5 : 3 cm, links 12,5 : 6 : 2,8 cm.

Mikroskopischer Befund: In der Nierenrinde, allein in ihr, sehr viel Plasmolyse und Gitterbildung der todten Zelltheile im Canälchenlumen. Auch hier verstreut einzelne Kernnekrosen. Sehr massige Exsudate in den Bowman'schen Kapseln, den Knäueln in Form von vollständigen Halbmonden aufsitzend. Vereinzelte recht ectatische Harncanälchen mit breiten hyalinen Cylindern. Im Ganzen sind letztere nicht reichlich vorhanden. Gefässe nicht übermässig gefüllt. Zwischengewebe und Marksubstanz intact. In den grossen und kleineren Nierengefässen mässig reichliche, sehr prägnant durch Weigertfärbung hervortretende lanzetförmige Diplokokken.

Leber intact; im Pancreas werden nur sehr sporadisch einzelne Zellen mit schlecht oder nicht tingirtem Kern bei sonst normaler Configuration gesehen.

45. Christian Z., 68 Jahre alt. Aufgenommen am 21. April, gestorben am 1. Mai, nach 16 tägiger Krankheit.

Ausser gelegentlicher gastrischer Beschwerden, gesunder, rüstiger Bahnwärter. Oberlappen der linken Lunge infiltrirt. Puls gut. 28. April: die Affection ist auf den linken Unterlappen gewandert. Temperaturen nur bis 38,5°. 30. April: Herzthätigkeit irregulär. 1. Mai: Dauernd retardirter Stuhl. Urinmengen verschieden gross, 400—1500 ccm, spec. Gew. 1020—1023; enthält kein Albumen, keine Cylinder im centrifugirten Sediment.

Autopsie 9 Stunden p. m.: Oedem der Pia, alte Leptomeningitis, Hydrocephalus internus. Oberlappen der linken Lunge grau-, Unterlappen roth hepatisirt, im rechten Oberlappen gänseeigrosser frischrother Herd mit gekörnter Schnittfläche. Keine pleuritischen Verwachsungen. Milz schlaff, 10 : 5 : 2,75 cm mit perisplenitischen Kapselverdickungen. Leber makroskopisch normal. Nierenkapsel gut abziehbar, Nierenoberfläche schwach granulirt, Durchschnitt ohne Besonderheit; Maasse rechts 10 : 6 : 3,4 cm, links 10 : 6,5 : 3,25 cm.

Mikroskopischer Befund: In den Nieren trifft man auf Glomerulusverödungen in den der Oberfläche nächstgelegenen Schichten und in deren Nähe auch auf kleine bindegewebige Herde, nicht jedoch auf frische Rundzellenanhäufungen oder Blutextravasate. Gefässwände nicht alterirt. Vielfacher Zerfall und Zackung des Rindenepithels, Gitterbildung der losgetrennten Zelltheile, stellenweis Saumbildung der zurückgebliebenen. Exsudate in den Glomeruli. Mehrfach hyaline Cylinder in der Grenzschicht, seltener in den geraden Markcanälchen, in deren Zellen ab und zu körniges gelbes Pigment lagert. Färbung nach Flemming zeigte, dass Verfettung bei den plasmolytischen Vorgängen eine gewisse, nicht aber ausschliessliche Rolle spielt.

Schnitte aus Leber und Pancreas zeigen nichts pathologisches.

Ein gleich nach der Section mit einem kleinen frisch excidirten Würfel Nierenparenchym geimpftes Kaninchen blieb am Leben.

Wir fügen den voranstehenden Krankenjournalen noch ein weiteres an, das nach der bacteriologischen Seite hin von hohem Interesse ist, auf das wir später ebenfalls werden zurückzukommen haben.



46. Maria L., 33 Jahre alt. Aufgen. am 13. Juli 1893, entlassen am 3. Sept.

Sie war in der Nacht vom 9. zum 10. Juli acut erkrankt. Sie war im 6. Monat gravid, hatte am 6. Januar zuletzt menstruirt und seit 3 Wochen Kindsbewegungen verspürt. Sie hatte irreguläres Fieber. Der Urin enthielt Albumen. Milz klein, Herzbefund normal. Der Oberlappen der rechten Lunge infiltrirt. Am 16. Juli Abends, gegen Ende des 7. Krankheitstages, abortirte sie. Krise am 12. Tag; postkritische Milzschwellung. Der Urin während der Fieberzeit betrug 1000—2400 ccm mit dem spec. Gew. 1008—1015, enthielt geringe Eiweissmengen, im Sediment keine Cylinder. In der sonst normalen Reconvalescenz einzelne geringe Temperaturelevationen.

Der 6 Monat alte männliche Fötus zeigt äusserlich und bei der Section keine Abnormitäten. Agar-Agar-Röhrchen mit dem frischen Nabelvenenblut beschickt blieben steril. Die in Alkohol gehärteten Nierenstücke zeigten mikrotomirt und gefärbt keinerlei Alterationen, insbesondere fehlen alle Kernnekrosen oder Veränderungen an den Glomeruli. In den mit Lithioncarmin unterfärbten der Weigert'schen Bakterientinction unterworfenen Schnitten fanden sich vereinzeltliegende, sehr spärliche, wohlcharakterisirte Pneumokokken, anscheinend in intertubulären Capillaren gelegen.

Unter den vorstehend skizzirten 45 Fällen befanden sich also 38 Männer der verschiedensten Berufsklassen, 7 weibliche Kranke (12, 22, 24, 30, 33, 36, 39); nur ein Fall (39) betrifft ein Kind, die übrige gesammte Menge wird von Erwachsenen gebildet. Der älteste Patient zählte 77, der jüngste 19 Jahre. Es standen im zweiten Lebensjahrzehnt 2, im dritten 5, im vierten 11, im fünften 16, im sechsten 4, im siebenten 5, im achten 1 Person.

Es verstarben am ersten Krankheitstag 1, am dritten 3, am vierten 1, am fünften 8, am sechsten 5, am siebenten 7, am achten 6, am neunten 4, am zehnten, elften, vierzehnten und fünfzehnten je 2 Kranke, am zwölften und sechszehnten je 1.

Wir wiederholen, dass die voranstehenden Notizen nur immer den wichtigsten Befund hervorheben, also vorwiegend das positive Material darstellen sollen.

Geringe Anomalien im Krankheitsverlauf kamen nur vereinzelt zur Beobachtung. Moribund wurden 9 von diesen Patienten (1, 2, 3, 10, 18, 19, 33, 35, 37) dem Krankenhaus zugeführt. Bei 8 hatte sich ein wohlcharakterisirtes Delirium tremens dem Ausbruch der acuten Infectionskrankheit zugesellt (2, 4, 9, 23, 26, 27, 38, 41); bei weiteren 6 war starkes Schnapspotatorium anamnestisch (3, 21, 29, 31, 32, 43), bei dreien von diesen (3, 21, 43) Unruhe und Verwirrtheit im klinischen Verlauf; durch Delirien gleicher Art war noch bei anderen vier (15, 17, 25, 40), Alles in Allem also bei 18 von 45 Fällen, d. s. 40 %, die Diagnose chronischer Alcoholismus gerechtfertigt. Einfache Benommenheit und Verwirrtheit, durch Schwere der Infection oder Fieberhöhe bedingt, bestand ausgesprochen nur in drei von unseren Fällen (1, 12, 44).



Der Tod trat unter verschiedenem Bilde ein, oft mit schwerer Cyanose und Zeichen von Respirationslähmung, oft durch Versagen der Herzthätigkeit, meist bei hochbleibendem Fieber, selten mit Collapstemperaturen bis 36°. Im Allgemeinen handelte es sich um kräftige, robuste Personen ohne viel Krankheiten in der Vorgeschichte; einmal lag eine ausgeheilte Coxitis, einmal ein abgelaufener, jahrealter Gesichts- und Kehlkopflupus vor (14 bezw. 36), einer der Kranken war imbecill (1).

Von Complicationen sei das Lungenemphysem genannt, das siebenmal (11, 16, 24, 27, 31, 38, 40), in 15,6 pCt. constatirt wurde, Arteriosklerose der Aorta, die 14 Mal als in leichterem Grade, viermal als in ausgeprägter Form vorhanden (7, 34, 37, 42) notirt ist, Fettleber, die in 40 pCt. der Fälle, meist mit chronischem Alcoholismus combinirt, gefunden wurde, schliesslich eine alte, auf chronische Bleivergiftung zurückzuführende interstitielle Nephritis (7) und eine inveterirte Stenose der Mitralis mit spärlichen frischen Excrescenzen am Klappenrand (1). Wir haben, entgegen unserem anfangs erörterten Princip der Auswahl, beide Fälle mit in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen, weil sie nach mancher Richtung hin wichtige Besonderheiten tragen: dieser (1) durch den Verlauf des Thierexperimentes und den ausserordentlich frühen, mit dem alten Herzfehler allein erklärbaren Todestermin (der sicher beglaubigt ist, da der Patient aus einer geschlossenen Krankenanstalt uns überwiesen wurde), — jener (7) durch die klinische Besonderheit eines fast dauernd eiweissfreien Urins und die Reichlichkeit der Pneumokokkeninvasion in die Nieren. — Im Uebrigen genügt es, auf die relative Häufigkeit von Diarrhoeen bei diesen schweren Pneumonieen hinzuweisen, die 17 Mal, in 37,8 pCt. hervorgehoben sind und die der icterischen Hautfärbung, welche 14 Mal, in 31,1 pCt. beobachtet wurde, aber nur ein Mal (37) eine tiefere Nuance trug; sie kam stets, wie die Sectionen ergaben, ohne Gallenwegsverschluss zu Stande. Vorhandensein von Bilirubin im Harn ist einmal (4), der entgegengesetzte Befund mehrmals angegeben, oder auch der Reichthum an Urobilin betont, doch sind diese Notizen, wie auch die über Chloride, Indoxyl und Pepton zu spärlich, um für sich betrachtet werden zu können. Von hoher Wichtigkeit aber sind uns die Angaben über das Auftreten von Albumen und Blut im Harn der Pneumoniker. Bei dem Kinde (39), von 6 der in extremis Recipirten und von Fall 13 fehlen uns die diesbezüglichen Bemerkungen, Fall 7 mit chronischer Nephritis kommt nicht in Betracht. Von den restirenden 36 hatten 12 einen während der Beobachtungszeit eiweissfreien Urin, 24 jedoch über alle oder mehrere Tage Albumen in demselben, stets in geringen Qantitäten, oft spurweise, Blut wurde nie darin constatirt. 9 der albumenhaltigen Harne sind mikroskopisch genauer untersucht, — es fanden sich reichliche Epithelzellen, Detritus, Leukocyten, in 4 Fällen auch hyaline, theilweis körnchen-

besetzte Cylinder. Von 7 der mit Delirium tremens complicirten Fälle, einer Affection, die nach Krukenberg[1]) schon an sich in 52 pCt. aller Fälle zur Albuminurie führt, liegen Beobachtungen über Eiweissgehalt des Harnes vor, 3 positive und 4 negative (9, 23, 27, 41), bei den 7 Emphysematikern 5 positive, von 13 Kranken mit endarteriitisch veränderter Aorta 9.

Anurie bestand in keinem der Fälle, die Urinmenge und mit ihr das specifische Gewicht schwankte ausserordentlich bei den einzelnen Kranken und ohne Beziehungen zur Ausdehnung des Processes in den Lungen; es fanden sich Werthe von 150—300 ccm pro die und von 1000—2000 ccm, vereinzelt selbst mehr. Das niedrigste spec. Gewicht war 1008, das höchste 1032, am häufigsten wurden Zahlen von 1020 bis 1025 angetroffen.

Es waren befallen: bei 18 Kranken 1 Lungenlappen, zweimal (4, 16) nur partiell, einmal (39) hatte sich die Infiltration in zeitlich getrennten Schüben durch den Lappen verbreitet; bei 16 Kranken 2 Lungenlappen, 6mal war aber einer der beiden nur zum Theil hepatisirt; bei 8 Kranken 3 und bei 3 sogar 4 Lappen, doch bestand ebenfalls bei 3, bezw. 2 derselben in einem dieser Lappen eine nur partielle Infiltration.

Von den 11 letztgenannten Kranken mit weitest vorgeschrittenem Lungenprocess war bei 5 Albuminurie beobachtet.

Von echten Complicationen des acuten pneumonischen Processes seien einmal eine eitrige centrale Erweichung der hepatisirten Region (44), einmal eine Mediastinitis (32), dreimal serofibrinöse Pericarditiden (10, 20, 32) mit zwischen 150—300 ccm schwankender Exsudatmenge, serofibrinöse Pleuritiden mit 100—500 ccm Erguss in 5 Fällen (3, 6, 25, 32, 41) und 2 frische eitrige Meningitiden (38, 44) erwähnt. Bei den beiden letztgenannten sind Kapseldiplokokken im meningealen Eiter nachgewiesen. Ausser diesen Fällen finden wir noch 24mal den Befund am Gehirn notirt und fast ausnahmslos ist ein Oedem der Pia und Blutreichthum ihrer Gefässe hervorgehoben; zweimal (9, 45) war es zu Hydrocephalus internus acutus gekommen. Alte leptomeningitische Trübungen geringer Art sahen wir 13mal.

Zweimal sind frische weiche Schwellungen der bronchialen (7, 10), einmal auch der mesenterialen (7) Drüsen angegeben. Auffallend häufig ist das Herz als schlaff, das Myocard als trüb bezeichnet.

Ueber das Verhalten der Milz liegen 44 Beobachtungen vor, sie wird in 18 derselben als mehr oder weniger stark vergrössert, weich und blutreich intumescirt, in 26 als normal beschrieben.

1) H. Krukenberg, Beitrag zur Kenntniss des Delirium trem. Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. XIX. Suppl.



Die Nieren haben bei der acuten fibrinösen Pneumonie nicht ein unter sich gleiches charakteristisches Aussehen wie bei gewissen anderen Infectionskrankheiten; es giebt keine Pneumonieniere, wie wir von einer Scharlachniere, einer Choleraniere sprechen können. Als normal sind sie nur vereinzelt bezeichnet, die Kapsel war fast durchweg leicht lösbar, die Nierenoberfläche nur selten durch geringfügige ältere Processe — wir sehen von der einen interstitiellen Nephritis ab — leicht granulirt: sehr oft fiel das Organ durch Blutüberfüllung auf, in ungefähr der Hälfte aller Fälle ist eine Vergrösserung, durch Verbreiterung der Rindensubstanz bedingt, 31mal eine trübe, opake, graue Färbung des Parenchyms speciell erwähnt.

Mikroskopisch fanden sich, mit einer Ausnahme, allemal schwere, besonders durch ihre Extensität auffallende Gewebsläsionen; im Einzelnen lagen freilich noch grosse Schwankungen in den verschiedenen Fällen sowohl, wie auch den einzelnen demselben Präparat gehörigen Gesichtsfeldern vor. Jene allein gebliebene Ausnahme betrifft ein $1^1/_2$jähriges Kind (39): nur hie und da war das Parenchym der Rinde hier leicht geschwollen und körnig gelockert, im Grossen und Ganzen erschien das Nierengewebe kaum alterirt, ungeachtet der Anwesenheit von Pneumo- und Streptokokken in derselben. Es lässt sich diese Thatsache mit der für manche Schädlichkeiten erwiesenen grösseren Widerstandsfähigkeit des kindlichen Organismus unschwer erklären; für den Typhus abdominalis z. B. tritt dieselbe in den statistischen Zusammenstellungen von Schultz[1]) prägnant zu Tage. In unseren später angefügten statistischen Erhebungen über Pneumonie fällt die geringe Tendenz kleiner Kinder zur „febrilen" Albuminurie besonders auf. Anatomische Befunde von einem zweiten an Pneumonie verstorbenen Kinde stehen uns nicht zur Verfügung. Wir schalten demnach jenen Fall aus und beschränken die folgenden Deductionen auf die Pneumonieniere Erwachsener.

Die Hauptpunkte unserer Befunde an diesen aber sind: 1. Die von uns gesehenen Veränderungen waren fast ausnahmslos auf die Corticalschicht beschränkt. Nur verhältnissmässig selten trafen wir in wechselnder Anzahl Cylinder in den Sammel- uud Ausflussröhren, einmal sahen wir diese mit körnigem Material zum Theil verstopft (14), sonst aber war das Epithel, gelegentliche Pigmentablagerungen in demselben ungerechnet, nur einmal degenerativ verändert (31), das Bindegewebe der Marksubstanz nie von frischen Alterationen befallen. 2. In der Rinde aber waren, wieder mit wenigen Ausnahmen, allein das secernirende Parenchym, die Henle'schen Schleifenschenkel

1) Heinr. Schultz, Beitrag zur Statistik des Typhus abdom. Jahrb. der Hamburger Staatskrankenanstalt. I. 1889.



und die geraden Canälchen der Markstrahlen betroffen. 3. In jedem Fall lagen, wenn auch in sehr variabler Stärke und Ausbreitung, Exsudate in den Glomeruluskapseln.

Von diesen letzteren später. Punkt 2 besagt, dass das interstitielle Gewebe gemeinhin nicht alterirt wird. In 4 Fällen (21, 25, 35, 37) stiessen wir auf kleinzellige Infiltrationsherde, verschieden häufig an Zahl, aber immer circumscript und in der Nachbarschaft alter bindegewebiger Narben oder verödeter Glomeruli gelegen; — sonst zeigten auch diese Fälle weite Parenchymstrecken ohne Vorgänge am Zwischengewebe; für die übrigen 40 war durchweg dies Moment charakteristich — es fehlten diffuse Kernvermehrungen, Rundzellenanhäufungen und Hämorrhagien; die Gefässe waren normal; nur in einem Fall endarteriitische Veränderungen (37). Der Füllungsgrad war recht häufig, aber keineswegs immer, ein beträchtlicher in grösseren Gefässästen wie in den Capillaren; diese zeigten dann meist in der Grenzschicht den stärksten Blutreichthum. Wohl sahen wir vereinzelt in vielen der von uns durchmusterten Schnitte, in ungefähr 30 pCt. unserer Fälle, einen oder mehrere bindegewebig verödete Glomeruli, einmal selbst in gehäufter Zahl (21), spärlich auch Stellen, an denen das secernirende Parenchym durch narbiges Bindegewebe ersetzt war: überall aber trugen diese Alterationen den Charakter isolirter, kleiner und abgelaufener Herde (11, 13, 35, 36, 37, 43, 45). Sie liessen sich einmal direct auf Endarteriitis der renalen Arterienästchen zurückführen, müssen aber sonst auf in früheren Jahren überstandene Schädlichkeiten oder Krankheiten bezogen werden; in einzelnen Fällen giebt die Anamnese diesbezügliche Anhaltspunkte.

Wir haben also in erster Linie Epithelveränderungen vor uns, die sich im Verlauf des acuten Processes in den Lungen an den Nieren etablirten. Und zwar sind dies zwei völlig differente Vorgänge: in einer Minderzahl coagulationsnekrotische, in der Mehrzahl plasmolytische. Beide Processe können nebeneinander vorkommen, doch wird wohl immer die Ausdehnung des einen über die des anderen prävaliren und darnach die Veränderung einer der beiden Gruppen zu subsumiren sein. In unserer Gesammtzahl von 44 sind 6 Fälle (2, 3, 12, 23, 26, 27), in denen die nekrobiotischen Läsionen bei weitem die grösste Ausdehnung gewonnen haben; sie treten auch in den übrigen hie und da zu Tage, vereinzelt oder selbst in mässiger Ausdehnung (1, 4, 14, 17, 18, 31, 32, 36), bestimmen hingegen nicht den Charakter des Bildes. Unter jenen 6 zeigt die Schwere des Processes noch bedeutende Variationen zwischen diffuser, weite Canälchencomplexe umfassender Nekrose (3) und mehr oder weniger ausgebreiteten Einzelherden, in denen häufig noch Kerne mit wohlerhaltenem Tinctionsvermögen hervortreten. Mehrere dieser Fälle verliefen klinisch besonders foudroyant, 2 starben am 3.,

einer am 5., die übrigen 3 allerdings erst am 7.—8. Krankheitstage. Beziehungen zum Lebensalter der Befallenen — sie standen zwischen dem 20. und 65. Jahre — oder zur Ausdehnung des Processes in den Lungen liessen sich nicht gewinnen; es waren 5mal einer, einmal zwei Lungenlappen befallen gewesen. Wohl aber erscheint uns von Wichtigkeit, dass unter unseren 6 Fällen 5mal (2, 3, 23, 26, 27) Fettleber und anamnestisch Potatorium vorlag, das auch bei vieren (2, 23, 26, 27) unter unserer Beobachtung zu echtem Delirium alcoholicum geführt hatte. Es lag nahe, hier keine zufällige Coincidenz anzunehmen.

Nierenveränderungen bei chronischem Alkoholismus sind mehrfach beschrieben [1]). Das acute alkoholische Delirium führt durch sich selbst aber nur selten zum Tode. Zweimal hatten wir in letzter Zeit Gelegenheit, derartige Fälle zu untersuchen.

1. Ernst R., 45 Jahre alt. Aufgenommen am 28. October, gestorben am 31. October. Genaue Anamnese fehlt. Ist starker Schnapspotator.

Schweres typisches Delirium tremens. Sehr grosse Unruhe, am 30. October 3 epileptiforme Anfälle. Exitus bei sehr schwach werdendem und verlangsamtem Puls und unter zunehmender Cyanose. Temperatur 36—37,6°. Urinmengen sehr spärlich, concentrirt, nur am letzten Tage albumenhaltig. Von Narkoticis waren an 3 Tagen je 2,0 Chloralamid gegeben.

Autopsie 13 Stunden p. m.: Leptomeningitische Trübungen, Hirnhyperämie. Epicardiale und subpleurale Blutungen. Plethora der Unterleibsorgane; geringer Grad von Fettleber. Bei der mikroskopischen Untersuchung der in Alkohol gehärteten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Nieren ergiebt sich eine ausgebreitete Coagulationsnekrose des Epithels der gewundenen Canälchen, Henle'scher Schleifenschenkel, der geraden Canälchen in den Markstrahlen und kleiner Gruppen von Sammelröhren. Reichliche Exsudate in vielen Glomeruli. Homogene Cylinder in mittlerer Zahl in gewundenen Canälchen und Henle'schen Schleifen. Keine interstitiellen Processe.

2. Rudolph B., 41 Jahre alt. Aufgenommen am 13. November, gestorben am 14. November 1893. Schnapspotator. Weitere Anamnese fehlt.

Ausgesprochenes Delirium tremens. Stirbt nach wenigen Stunden an einer durch Sturz im Anfall acquirirten Basisfractur mit Gehirnblutung. Neben diesem Hirnbefund wird nur eine alte linksseitige Pleuraverwachsung und Fettleber constatirt. In den Nieren bei mikroskopischer Untersuchung Schwellung und Auflockerung des Rindenepithels, vereinzelte körnige Cylinder in der Grenzschicht. Spärliches körniges Exsudat in einzelnen Bowman'schen Kapseln. Zwischengewebe frei.

In dem zweiten Falle, einem vorzeitig unterbrochenen Delirium, finden wir Parenchymläsionen, die uns den häufigen Eintritt der Albuminurie bei Deliranten vielleicht zu erklären vermögen, der erste, in protrahirtem, von schwerer motorischer Unruhe und epileptoiden Attacken begleiteten Delirium ohne concurrirende Momente verstorben, zeigte ausgedehnte Nekrose des Epithels. Das Nierengewebe reagirt äusserst empfindlich auf die verschiedenartigsten Noxen. Eine Chloralamid-

1) Krukenberg l. c.

wirkung hier anzunehmen, wozu Manchot[1]) in einem ähnlichen Falle unter anderen Umständen berechtigt war, erscheint angesichts der Geringfügigkeit der verabreichten Dosen unzulässig. — Der Mangel interstitieller Veränderungen von Leber und Nieren in beiden Fällen sei im Vorbeigehen noch erwähnt.

Wir müssen nach diesen Befunden die obige Frage offen lassen — andererseits aber noch besonders hervorheben, dass in Fall 3, der die ausgedehnteste Epithelabtödtung aufwies, nur Potatorium (ohne Delirium) vorlag, und in Fall 12 sogar beide Momente vollkommen ausschliessbar waren. Bei denjenigen 9 Fällen, in denen Nekrosen neben Protoplasmaveränderungen eine beträchtliche, wenn auch vor letzteren weit zurücktretende Rolle spielten, war Potatorium nur dreimal, Delirium tremens einmal vorhanden.

In der zweiten und grösseren Gruppe von Fällen, denen Veränderungen am Protoplasma den Stempel aufdrücken und das Bild in einer in den einzelnen Beobachtungen wechselnden Schwere beherrschen, handelt es sich vorerst um Quellung und Körnung des Protoplasmas, welche zur Verengerung des Canälchenlumens führt, dann aber einer sehr bunten Auffaserung Platz macht, einer Lockerung und Zerreissung der Zelle, wenigstens ihres centralen Theiles, sodass, meist bei wohlerhaltenem Kern, die dem Lumen zugewandte Partie abgestossen wird und nun als feinkörnige oder grobschollige Masse die Canälchen blockirt. Die Zellen tragen dann unregelmässig zackige, nicht selten bizarre Ränder, das losgestossene Material ist bald amorph angehäuft, bald zu Netz- und Gitterwerken angeordnet. Beiden Processen, Quellung und Zerfall, begegnen wir schon sehr frühzeitig, bei an frühen Krankheitstagen Verstorbenen. Je weiter die Affection sich hinzieht, um so stärker und ausgedehnter wird im Allgemeinen der Zerfall des Protoplasmas, die Füllung der Lumina mit todtem Material. In vorgerückten Stadien trifft man dann häufig totale Ablösung des gesammten centralen Protoplasmaabschnitts und einen bereits wieder scharfen Rand des restirenden, den Kern enthaltenden Zelltheils gegen das Canälchenlumen. Wir haben dies frühestens am 6. Krankheitstage (15), meist jedoch in späteren Terminen beobachtet. Die Zellen, deren Kerne nur sehr selten durch Alterationen ihres Färbungsvermögens auf Strukturveränderungen schliessen lassen, sitzen dann als zarter, schmaler Saum der basalen Stützmembran auf, das Lumen der Tubuli erscheint dementsprechend auffallend weit.

Es ist nicht nothwendig, dass die Stärke und Ausbreitung der Protoplasmaveränderungen immer zur Länge der Krankheit Beziehungen

1) Manchot, Virchow's Archiv. Bd. 136. 1894.

zeigt; noch am 7. Tage und später (25, 35) sahen wir die ersten Stadien derselben vorwiegen.

Im losgelösten Detritus liegen nur noch selten gutgefärbte Kerne und Kerntrümmer von abgestossenen Epithelien herrührend, selten flache Schollen, nie grössere Fettkugeln. Vereinzelt vorgenommene Färbung nach Flemming erweist, dass Verfettungen bei den protoplasmatischen Veränderungen eine gewisse Rolle spielen, — in manchen gewundenen Canälchen und Henle'schen Schleifen lagen reichlich feine Fetttröpfchen.

Die Exsudate in den Bowman'schen Kapseln haben fast durchweg, die Variationen in ihrer Hochgradigkeit sind bereits genannt, ein gleiches Aussehen, es sind Ablagerungen eines meist feinkörnigen Materials, das zuweilen den ganzen von den retrahirten Glomerulusschlingen freigelassenen Raum einnimmt, zuweilen halbmondförmig den Malpighi'schen Knäueln aufsitzt, in vielen Fällen Kerne, Kerntrümmer und ganze Zellen, anscheinend Leukocyten, in sich erkennen lässt, selten flache, rundliche oder ovale, kernlose Scheiben, die gequollenen Knäuelepithelien gleichen; rothe Blutzellen wurden nur spärlich (9, 17, 20, 21, 29, 30) darin gefunden. Die Capillaren selbst und das Kapselendothel zeigten in der Regel keine deutlichen Veränderungen: nur vereinzelt waren die ersteren sehr stark retrahirt, das letztere bisweilen über kürzere oder längere Strecken abgehoben, einmal geschwollen und in Proliferation (21); gerade in diesem Falle lagen alte Narben in Labyrinth und Pyramiden, und waren Glomeruli an vielen Stellen bindegewebig geschrumpft oder auch ganz oder theilweise hyalin entartet.

Cylinder fanden wir in sehr vielen Fällen, wenn auch mit grossen numerischen Schwankungen; sie fehlten nur viermal (3, 4, 5, 14), in 6 Fällen waren sie als sehr spärlich (1, 2, 13, 28, 35, 39), in 10 als mässig reichlich, in 8 als reichlich und in 5 gar (7, 21, 33, 34, 37) als sehr reichlich bezeichnet. Oft waren es feinkörnige oder dunkeltingirte, grobgekörnte, oft homogene, glänzende, verschieden tief sich mit sauren Farbstoffen imprägnirende Cylinder, sie kamen vorwiegend in den Henle'schen Schleifen, aber auch in den gewundenen Canälchen, selten in den geraden Abflussröhrchen der Marksubstanz (23, 32, 34, 38, 41, 43, 44) vor. Unter Berücksichtigung der Thatsache, dass Fall 1 und 2 sehr spärliche, 3, 4, 5 aber keine Cylinder aufwiesen, scheint die Schlussfolgerung naheliegend, dass diese Gebilde bei den in einer frühen Krankheitsperiode, nach unseren Beobachtungen innerhalb der ersten 4 Tage, Verstorbenen selten vorkommen. Sie werden später zahlreicher, brauchen dies aber nicht immer zu sein. Auch ein gehäuftes Vorkommen neben den plasmolytischen, ein spärliches neben den nekrobiotischen Processen scheint sich aus unseren Zahlen zu ergeben.



Eine Ansammlung rother Blutzellen in gewundenen Canälchen wurde einmal (8), in Henle'schen Schleifen ebenfalls einmal (21) constatirt.

Dies sind die von uns erhobenen Befunde. In weitaus der Mehrzahl der Fälle — die Ausnahmen werden wir später beleuchten — handelt es sich darnach um einen acuten parenchymatösen Process mit vorwiegend degenerativen Vorgängen am Nierenparenchym. Die Analogie mit den sehr ähnlichen Läsionen an den Nieren, wie wir sie bei Einverleibung gewisser anorganischer Gifte in den Körper und ferner bei manchen acuten Infectionskrankheiten, wie dem Abdominaltyphus, auftreten sehen, weisen darauf hin, an den Effect giftiger Substanzen, toxischer Stoffwechselproducte der specifischen Krankheitserreger zu denken. Diese Gifte treten wohl in allen Fällen von Pneumonie in den Kreislauf über, wie manche der Allgemeinerscheinungen, die mehr oder weniger deutliche Beeinflussung des Sensoriums, die an die Zeitdauer der Activität der Pneumokokken in den Lungen, nicht an die Art der von ihnen gesetzten anatomischen Veränderungen gebundene Fieberdauer, die Häufigkeit von Diarrhöen, von Milzschwellungen und ikterischer Hautfärbung beweisen. Dahin gehört auch die seit alter Zeit bei der Lungenentzündung bekannte „febrile Albuminurie", — deren Adjectiv freilich jetzt veraltet erscheint, wo wir die Eiweissausscheidung nicht mehr von der Fieberhöhe als solcher, sondern beides, Fieber wie Albuminurie, aus gleicher Quelle, nämlich den im Organismus kreisenden Bakterien und ihren Stoffwechselproducten, herleiten. Diese „febrile" Albuminurie ist ein recht häufiges Vorkommniss und wohl regelmässig der Ausdruck einer pathologischen Alteration des harnbereitenden Epithels. Wir haben, um dieses Verhältniss zahlenmässig zu fixiren, aus den letztvergangenen 6 Jahren, rückwärtsgehend und alle Fälle ausschaltend, in denen manifeste Complicationen bestanden oder die Kranken nicht hinreichend lange beobachtet wurden, aus unserem Archiv 1136 Pneumonie-Krankengeschichten durchgesehen und zusammengestellt. In nur 956 derselben fanden wir brauchbare Angaben über das Verhalten des Urins während der Fieberhöhe. Sechsmal war eine nach dem klinischen Befunde, nach der an Eiweiss und Blut reichen, Epithel- und Blutcylinder aufweisenden Harnbeschaffenheit unzweifelhafte acute hämorrhagische Nephritis aufgetreten; das ist in 0,53 pCt. Von den übrigen 950 Fällen waren 405 mit einfacher Albuminurie verlaufen — 42,6 pCt.

Rosenstein[1]), um nur einige der früher gefundenen Werthe zu

1) Rosenstein, Die Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. 3. Aufl. Berlin 1886.

nennen, sah unter 130 Fällen in 23,1 pCt. Albuminurie, in 1,7 pCt. Nephritis, Wagner[1]) unter 150 in 2,7 pCt., Nauwerck[2]) unter 550 in 2,4 pCt. Nephritis; Crämer[3]) sah unter 66 in 44,9 pCt., Stortz[4]) unter 259 in 42,5 pCt., Bleuler[5]) unter 121 in 52,1 pCt. Albuminurie.

	Von jenen 1130 Fällen standen:	Von den 405 Fällen:
im 1.—10. Jahre:	82 = 7,3 pCt.	3 = 0,7 pCt.
„ 11.—20. „	219 = 19,4 „	60 = 14,8 „
„ 21.—30. „	355 = 31,4 „	138 = 34,1 „
„ 31.—40. „	231 = 20,4 „	95 = 23,6 „
„ 41.—50. „	135 = 11,9 „	72 = 17,8 „
„ 51.—60. „	65 = 5,8 „	26 = 6,4 „
„ 61.—70. „	28 = 2,5 „	7 = 1,7 „
„ 71.—80. „	15 = 1,3 „	4 = 1,0 „

Oder, wenn wir die Lebensalter gleicherweise verrechnen, wie in unserer Anfangs gegebenen Tabelle (vergl. S. 232) —

es standen im:

1.— 5. Jahre:	30	bezw.	2
6.—15. „	98	„	5
16.—30. „	528	„	194
31.—60. „	431	„	193
61. u. darüber	43	„	11
	1130		405

Zwischen 16. und 30. Lebensjahr stehen 46,7 pCt., zwischen 31. und 60. 38,1 pCt. dieser Pneumoniker. Die letztjährige Epidemie (das Wort sei der Kürze halber gestattet), die hierfür die Zahlen 37,1 pCt. bezw. 43,1 pCt. liefert, weist also in dieser Beziehung eine Verschiebung auf, welche möglicherweise zur Beurtheilung der erhöhten Mortalitätsziffer in die Waagschale fällt.

Es schieden Albumen aus:

von den im 1.— 5. Jahre Stehenden:	6,7 pCt.
„ „ „ 6.—15. „ „	5,1 „
„ „ „ 16.—30. „ „	36,7 „
„ „ „ 31.—60. „ „	44,8 „
„ „ „ 61. u. darüber „	25,6 „

Der Sitz der Pneumonie war in unseren 1130 Fällen der folgende:

1) Wagner, Beiträge zur Kenntniss des acuten Morbus Brightii. Deutsches Archiv für klin. Medicin. XXV. 1880.

2) Nauwerck, Beiträge zur Kenntniss des Morbus Brightii. Ziegler's und Nauwerck's Beiträge. Bd. I. 1886.

3) Crämer, Ein Beitrag zur Pathogenese der febrilen Albuminurie. Dissert. Erlangen 1880.

4) Stortz, Klinische Beobachtungen über Pneumonia croup. Mittheilungen aus der med. Klinik zu Würzburg. I. 1885.

5) Bleuler, cf. Mommssen. Deutsche med. Wochenschrift. 1879. S. 467.

Central :	7 mal			1130
RO. :	132 „	1 Lappen rechts 464 mal	1 Lappen befallen 848 mal	
RM. :	26 „			
RU. :	306 „			
LO. :	54 „	1 Lappen links 377 mal		
LU. :	323 „			
RO. RM. :	20 „	2 Lappen befallen 214 mal		
RM. RU. :	40 „			
RO. RU. :	35 „			
LO. LU. :	48 „			
RO. LO. :	2 „			
RU. LU. :	55 „			
RO. LU. :	12 „			
RM. LU. :	1 „			
RU. LO. :	1 „			
RO. RM. RU. :	45 „	3 Lappen befallen 58 mal		
in sonst 3 Lappen :	13 „			
in mehr als 3 Lappen :	10 „			

Unter den 950 Fällen, die für die Frage der Albuminurie massgebend sind, waren:

711 mal	1	Lappen befallen,	276 mal	Eiweiss vorhanden	= 38,8 pCt.
178 „	2	„ „	96 „	„ „	= 53,9 „
61 „	3 und mehr	„ „	33 „	„ „	= 54,1 „

Darnach würde dieses Symptom eine gewisse Abhängigkeit von der Ausdehnung des Processes in den Lungen besitzen.

Bei den 1130 Kranken, es waren 936 männlichen und 194 weiblichen Geschlechtes, endete die Fieberperiode: kritisch 632 mal, lytisch 219 mal — eine Pseudokrise wurde 49 mal beobachtet. Der Tod trat in 219 Fällen ein.

Die Krise trat ein:

am	3.	Tage	4 mal,	die Lyse begann	1 mal
„	4.	„	19 „	„ „ „	9 „
„	5.	„	59 „	„ „ „	32 „
„	6.	„	76 „	„ „ „	27 „
„	7.	„	199 „	„ „ „	51 „
„	8.	„	69 „	„ „ „	57 „
„	9.	„	120 „	„ „ „	38 „
„	10.	„	32 „	„ „ „	33 „
„	11.	„	33 „	„ „ „	14 „
„	12.	„	3 „	„ „ „	4 „
„	13.	„	10 „	„ „ „	— „
„	14.	„	3 „	„ „ „	4 „
„	15.	„	3 „	„ „ „	3 „
„	16.	„	2 „	„ „ „	1 „
„	17.	„	— „	„ „ „	1 „
„	18.	„	— „	„ „ „	2 „
„	19.	„	— „	„ „ „	1 „
„	20.	„	— „	„ „ „	1 „
			632 mal,		279 mal.

Die Lyse erstreckte sich:

über	2 und 3 Tage	. . . .	129 mal
,,	4 ,, 5 ,,	. . . .	85 ,,
,,	6 ,, 7 ,,	. . . .	38 ,,
,,	8 ,, 9 ,,	. . . .	16 ,,
,,	10 ,, 11 ,,	. . . .	7 ,,
,,	12, 13, 16 und 17 Tage je		1 ,,
			279 mal

Der Tag des Todeseintritts liess sich nicht immer fixieren, bei 55 der Verstorbenen blieb der Erkrankungstermin uns unbekannt.

Von den übrigen 164 starben:

am	2. Krankheitstage	2,	am	3. 7,	am	4.	7,
,,	5. ,,	10,	,,	6. 29,	,,	7.	24,
,,	8. ,,	21,	,,	9. 20,	,,	10.	8,
,,	11. ,,	9,	,,	12. 3,	,,	13.	6,
,,	14. ,,	6,	,,	15. 4,	,,	16.	3,
,,	17. ,,	4,	,,	18. —,	,,	19.	—.
,,	20. ,,	—,	,,	21. 1.			

Der Tod trat ein im Alter von:

1—5 Jahren	9 mal	unter	30 Fällen	=	30,0 pCt.	zus. 13,4 pCt.
6—10 ,,	2 ,,	,,	52 ,,	=	3,85 ,,	
11—20 ,,	11 ,,	,,	219 ,,	=	5,0 ,,	
21—30 ,,	31 ,,	,,	355 ,,	=	8,7 ,,	
31—40 ,,	57 ,,	,,	231 ,,	=	24,7 ,,	
41—50 ,,	53 ,,	,,	135 ,,	=	39,3 ,,	
51—60 ,,	28 ,,	,,	65 ,,	=	43.1 ,,	
61—70 ,,	15 ,,	,,	28 ,,	=	53,6 ,,	
71—80 ,,	13 ,,	,,	15 ,,	=	86,7 ,,	

Albuminurie wurde bei den 175 Fällen mit tödtlichem Ausgang, bei denen sich hierüber Notizen vorfinden, 106 mal beobachtet, also in 60,57 pCt. Ferner wurde sie bei 195 kritisch verlaufenen Pneumonien gegenüber 104 mit lytischem Abfall constatirt, also in einem Verhältniss von 1 : 1,9, während das proportionale Verhalten dieser beiden Verlaufsarten in unserer Statistik sich wie 1 : 2,3 stellt. Jene 195 Fälle resultirten aus 535 bezüglich des Eiweissgehaltes des Harns genau verfolgten Fällen, jene 104 aus 240. Demgemäss wurde bei lytisch beendigtem Fieberverlauf in 43,9 pCt., bei kritisch abgeschlossenem in nur 36,5 pCt. Albuminurie gesehen.

In der überwiegenden Mehrzahl der kritisch abgelaufenen Fälle war bereits 1—2 Tage nach der Krise, sehr oft auch am Tage derselben oder selbst vorher der Eiweissgehalt des Urins geschwunden, sehr selten hielt sich derselbe spurweise bis zum 3. und 4., einmal selbst bis zum 7. Tag. Beim lytischen Verlauf war über die Hälfte schon bei Beginn der Temperaturremissionen albumenfrei, mit wenigen Ausnahmen war das Eiweiss bei Beendigung derselben, ganz vereinzelt erst einige Tage später, aus dem Harn verschwunden; das sind klinische Momente, die

eine in den Nieren durch die Pneumonie angefachte productive Entzündung sehr unwahrscheinlich machen und für das Bestehen parenchymatös-degenerativer Veränderungen in diesen Organen sprechen. Blutbeimischungen zum Urin, stets in sehr geringen Quantitäten, sind nur spärlich notirt. Anurie bestand in keinem dieser Fälle, meist war die Urinausscheidung vermindert auf 500—600 ccm, oft auf 200—300 ccm, doch gehören auch Werthe von 1500—2000 ccm und mehr pro die nicht zu den Seltenheiten. Das specifische Gewicht schwankte den Gesammtmengen entsprechend sehr erheblich.

Das Hinzutreten einer acuten Nephritis auf der Höhe des acuten pneumonischen Processes, charakterisirt durch albumenreichen und hämorrhagischen Harn, durch viel Zellelemente, Blut- und Epithelialcylinder in demselben haben wir also beträchtlich viel seltener als Andere beobachtet.

Es handelte sich um Personen zwischen 19 und 43 Jahren, 4 Männer und 2 Frauen: allemal bot die Anamnese keine Anhaltspunkte für eine anderweitige ätiologische Deutung der nephritischen Erscheinungen; bei einem traten die Symptome erst nach mehrtägiger Krankenhausbehandlung auf. Zwei Fälle heilten in wenigen Wochen aus, die übrigen wurden chronisch; einer entzog sich bereits nach kurzer Zeit der Beobachtung, die anderen 3 wurden nach 5 und 8 Wochen, bezw. 8 Monaten ungeheilt entlassen; von der einen Kranken wissen wir, dass sie ihrer chronischen Nephritis erlag; im urämischen Coma wieder aufgenommen, verstarb sie hier 10 Monate nach der Lungenentzündung an exquisiter Schrumpfniere [1]).

Kehren wir zu den vorliegenden Fällen zurück, so sehen wir, dass sie nur eine geringe Differenz bezüglich der Häufigkeit der „febrilen" Albuminurie gegenüber jenen grösseren Zahlen aufweisen; hier unter 36 Beobachtungen 66,7 pCt., dort unter 175 60,6 pCt. Und dennoch waren unter den ersteren nicht nur in den bezüglich Albuminurie positiven, sondern auch in allen negativen Fällen die gleichen schweren Läsionen des Parenchyms nachweisbar. Dies zeigt auf's Neue, worauf wir bei anderer Gelegenheit schon einmal aufmerksam machten, wie wenig bei Nichtvorhandensein von Eiweiss im Harn der Schluss auf normale Beschaffenheit der Nieren gestattet ist, dass also auch der gefundene Werth 60,6 pCt. nicht die Häufigkeit der Nierenbetheiligung bei Pneumonie ausdrückt. Albuminurie ist ein für die letztere im Allgemeinen charakteristisches, wenn vorhanden eindeutiges, aber nicht im negativen Sinne verwerthbares Symptom. — Wir verweisen hier speciell auf Fall 7, bei dem trotz ausgeprägter alter interstitieller Pro-

1) Eisenlohr, Zur Entwickelung der Schrumpfniere aus acuter Nephritis bei Infectionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschrift. 1892. No. 32.



cesse, trotz der im Verlauf der acuten Infectionskrankheit zu diesen hinzugetretenen frischen Schädigungen des Epithels nur einmal, bei der Aufnahme ins Krankenhaus, Albumen im Harn durch die klinisch üblichen Proben constatirt wurde, später aber bis zum Tode hin fehlte.

Es scheint kaum zu weit gegangen, wenn wir in mehr oder weniger allen Fällen von Pneumonie, wenigstens bei Erwachsenen, die Nieren, das Ausscheidungsorgan der im Körper angehäuften Krankheitsstoffe, als miterkrankt ansehen, oft geringfügig, in den tödtlich verlaufenen Fällen in prägnanteren Graden. Sie können es, wie Fall 1 bezeugt, bereits am ersten Krankheitstage sein. Und zwar liegen wesentlich parenchymatöse Schwellungszustände vor, die, anscheinend rasch, zum Zerfall und zu anderweitigen degenerativen Veränderungen an den erkrankten zelligen Elementen führen. Die 4 Fälle, in denen wir eine Mitbetheiligung des Zwischengewebes in Form von herdweisen Rundzellenanhäufungen trafen, haben in der Beweisführung zu Gunsten einer entzündlichen Irritation der Nieren in Begleitung pneumonischer Processe nur bedingten Werth; denn hier lagen circumscripte alte interstitielle Vorgänge vor, in deren Nachbarschaft, wie um einen Locus minoris resistentiae, die frischen auftraten. Wo jene fehlen, war auch das Zwischengewebe intact. — Am frühesten trafen wir diese Veränderungen am 7. Krankheitstag. — Oft aber auch sahen wir Residuen abgelaufener Processe, in deren Umgebung es zu keinerlei recenten Veränderungen gekommen war.

Was in unseren Fällen zu Gunsten des entzündlichen Charakters der bestehenden Nierengewebsalteration zu sprechen schien, war die constante Betheiligung der Glomeruli mit Kapselexsudaten, denen bisweilen verschiedenartige, zellige Elemente, gelegentlich selbst rothe Blutkörperchen beigemengt waren, und die stellenweis gefundenen Abhebungen des Kapselendothels. Wir wollen uns hier nicht in die viel umstrittene Frage[1]) der Abgrenzung der Glomerulonephritis einlassen und beschränken uns darauf, hervorzuheben, dass wir nur einmal (21) Bilder gesehen haben, welche die Deutung von Proliferationsvorgängen am Kapselepithel zuliessen, Bilder, die übrigens von den bei der als Glomerulonephritis *κατ' ἐξοχήν* bezeichneten Scharlachniere zu beobachtenden noch wesentlich abweichen.

Bezüglich jener kleinen, von uns nur selten gesehenen Blutaustritte in den Bowman'schen Kapseln dürfte die Vorstellung nicht ungerechtfertigt sein, dass durch die den Nieren zugeführte Noxe bisweilen eine derartige Schädigung der Glomerulusschlingen stattfindet, dass dieselben ausser für Serumeiweiss auch für rothe Blutkörperchen durchgängig werden; möglich auch, dass von Kahlden's Ansicht, welcher

1) cf. Langhans, Ueber die Veränderungen der Glomeruli bei Nephritis etc. Virchow's Archiv. Bd. 76. — Ribbert, Nephritis und Albuminurie. Bonn 1881.



in den kleinen Extravasaten eine Folge der bei der zunehmenden Lungeninfiltration eintretenden Stauung erblickt, zurecht besteht.

Die eben besprochenen Alterationen an den Malpighi'schen Körperchen stellen einen Befund dar, welcher die pneumonische Niere nach unseren Erfahrungen strikt von der Choleraniere unterscheidet, mit der im Uebrigen recht grosse Analogien[1]) bestehen, welche wieder für die früher von uns vertretene Anschauung sprechen, dass auch bei dieser pathogenetisch nicht ischämische Vorgänge, wie Leyden[2]) will, sondern toxische Einwirkungen die Hauptrolle spielen.

Als für die Pneumonieniere charakteristisch, wenn auch keineswegs dieser allein zukommend erklären wir also Exsudate in die Kapselräume der Malpighi'schen Körperchen und Degenerationen des Rindenparenchyms, meist plasmolytischer, seltener karyolytischer Natur; als klinischer Ausdruck dieser anatomischen Veränderungen dürfte die Anwesenheit von Albumen, von nicht immer reichlich vorhandenen Cylindern und ausnahmsweise von einzelnen rothen Blutzellen im Harn zu betrachten sein. Andererseits ist aus der Art der geschilderten Läsionen auch die Möglichkeit einer raschen Reparation bei Fortfall der einwirkenden Schädlichkeit unschwer zu erklären.

Ueber echte Nephritiden im Verlauf von Lungenentzündung können wir nur nach unserer Statistik, weniger nach histologischen Untersuchungen an Nieren der während des acuten Stadiums der fibrinösen Pneumonie Verstorbenen berichten. Unsere Fälle erweckten klinisch aber auch durch nichts den Verdacht auf eine Complicationsnephritis. Die Seltenheit derselben wird übrigens von Leyden[3]) sowohl wie den anderen Autoren hervorgehoben, und Thomas[4]), der ihrer gleichfalls Erwähnung thut, giebt an, sie vor Allem bei epidemischer Pneumonie gesehen zu haben, also wohl unter ganz besonders infectiösen Bedingungen. Dass interstitielle Entzündungen nur in Fällen entstehen, bei denen vorhandene alte Veränderungen eine Prädisposition für neue Alterationen gleicher Natur geschaffen, wie es nach unseren Beobachtungen scheinen könnte, liegt uns fern zu behaupten. — Dass gewisse concurrirende Momente das Auftreten von Zwischengewebsveränderungen begünstigen, ist wahrscheinlich, über ihre Art aber ist sicheres nichts bekannt. Die Schwere der Erkrankung allein kann in dieser Frage

1) T. Rumpf und Eug. Fraenkel, Klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zur Choleraniere. Deutsches Archiv für klin. Medicin. LII. 1893.

2) Leyden, Zur Nierenaffection bei der asiatischen Cholera. Zeitschrift für klin. Medicin. XXII. H. 1 u. 2. — Derselbe, Noch ein Wort zur Choleranephritis. Ebenda H. 6.

3) Leyden, Das erste Stadium des Morbus Brightii und die acute Nephritis. Deutsche Zeitschrift für klin. Medicin. III. S. 161.

4) Thomas, Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. Bd. III. 2. 1878.

nicht massgebend sein, denn Gesammtmortalität wie Eintritt des Todes an bereits sehr frühen Krankheitstagen stempeln gerade unsere Fälle mit dem auffallenden Mangel an interstitiellen Processen zu besonders intensiven. Auch die Krankheitsdauer kann hierfür nur bedingt herangezogen werden.

Wir stehen in diesem Punkte isolirt. v. Kahlden[1]), auf dessen Ende 1892 erschienene Arbeit wir auch bezüglich seiner ausführlichen Literaturangaben verweisen, sah kleinzellige Infiltration zwar nur in ihren ersten Anfängen [er untersuchte 10 Fälle[2])]; Nauwerck[3]) aber beschreibt sie in dem einen seiner beiden nach kurzer Krankheitszeit verstorbenen Fälle als herdweise vorhanden, und auch Faulhaber[4]), der über 29 Fälle verfügt, sah sie in der Mehrzahl derselben; Senger[5]) allein erwähnt, dass direct entzündliche Processe in den Nieren bei Pneumonie ebenso selten seien, wie degenerative häufig.

Im Uebrigen stimmen unsere Befunde mit denen v. Kahlden's hinsichtlich der im Vordergrund stehenden regressiven Veränderungen am Rindenepithel überein, wiederum im Gegensatz zu Nauwerck, der gerade die gewundenen Canälchen im Grossen und Ganzen intact sah.

Hämorrhagische Veränderungen in den Nieren der Pneumoniker sind, vorwiegend nach klinischen Befunden, oft angenommen, speciell von Wagner[6]) hervorgehoben und anatomisch vor Allem von Caussade[7]) beschrieben; doch theilen wir v. Kahlden's Zweifel an der Verwerthbarkeit seiner Beobachtungen, da fibrinöse und septische Formen („Pn. infectante") der Pneumonie von ihm zusammen behandelt werden und die Mehrzahl seiner Fälle die acuten Processe neben schweren chronischen aufwiesen.

Caussade aber leitet uns zu einen anderen Punkt. Gerade er präcisirte in neuerer Zeit die Ansicht, welche von Ernst[8]), Nauwerck (l. c.), Faulhaber (l. c.) und Anderen schon früher erwogen war, dass beim Zustandekommen der beschriebenen Nierenveränderungen Bacillen-

1) v. Kahlden, Die Aetiologie und Genese der acuten Nephritis. Ziegler's Beiträge. XI. 4.

2) cf. auch Treupel, Histologische Untersuchungen über Nephritis bei croupöser Pneumonie. Dissertation. Freiburg 1891.

3) Nauwerck, Beitrag zur Kenntniss des Morbus Brightii. Ziegler's und Nauwerck's Beiträge. I. S. 1.

4) Faulhaber, Ueber das Vorkommen von Bakterien in den Nieren bei acuten Infectionskrankheiten. Ziegler's Beiträge. X. S. 81.

5) Senger, Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. XX. 1886.

6) Wagner, Beitrag zur Kenntniss des acuten Morbus Brightii. Deutsches Archiv für klin. Medicin. XXV. S. 534.

7) Caussade, De la néphrite pneumonique. Paris 1890.

8) Ernst, Zur Aetiologie der Nephritis. Dissertation. Zürich 1884.

wirkungen in loco eine Rolle spielen. Es ist durch Klebs[1]), Nauwerck (l. c.), Bozzolo[2]), Orthenberger[3]) und viele Andere zur Genüge erwiesen, dass im Verlauf der acuten fibrinösen Pneumonie, wenigstens in den schweren Fällen derselben, Pneumokokken in die Blutbahn übertreten und in den Nieren gelegentlich nachweisbar sind; nach Barth[4]) sind sie selten, nach Firket und Bizzozero[5]) häufig vorhanden. Auch im Urin solcher Kranken sind Pneumokokken des Oefteren gefunden worden, wenn auch nach Caussade dieser Nachweis nur schwer zu führen ist.

Wir haben diese Angaben nachgeprüft und von 26 daraufhin untersuchten Fällen nur viermal (17, 35, 37, 38) ein negatives Ergebniss gehabt; 22 mal konnten wir uns von der Anwesenheit von Pneumokokken in den Nieren überzeugen, und zwar fanden wir sie meist in den grossen arteriellen und venösen Gefässästen, in den intertubulären Capillaren und intracanaliculär; auch in Glomerulusschlingen waren sie gelegen, in einem Falle (3) selbst frei im interstitiellen Gewebe. Nur zweimal waren sie sehr zahlreich (3, 7) vorhanden, in 3 weiteren Fällen (12, 31, 41) in mittlerer Menge, sonst (1, 2, 4, 5, 8, 13, 14, 19, 20, 22, 24, 26, 27, 30, 33, 40, 44) waren sie nur spärlich, oft erst nach längerem Suchen aufzufinden. Wir sahen sie bereits bei dem am 1. Krankheitstage Verstorbenen und ebenso bei einem (44), der über 14 Tage lang krank gelegen hatte.

Von den beiden in Betracht kommenden Fällen ist 7 wegen der chronischen interstitiellen Nephritis unverwerthbar, bei Fall 3, in dem selbst das interstitielle Gewebe streckenweise von dichten Pneumokokkenschwärmen durchsetzt war, liessen sich am Orte der Kokken keine besonders schweren Veränderungen auffinden; freilich war dies einer unserer frühest verstorbenen Patienten. Ebenso negativ verhielten sich 12, 31 und 41.

Die Pneumokokken lagen also auch in den Nierenvenen, passiren mithin die Capillaren ohne Schwierigkeit. Vereinzelt, zweimal (12, 33) unter 3 Fällen, lagen sie in Lebervenen, zweimal (12, 33) unter 4 in Pankreasvenen, vereinzelt (3, 7) auch im Zwischengewebe des Pankreas; auch hier fehlten entzündliche Erscheinungen. — Einmal (46) fanden wir mehrere typische lanzettförmige Diplokokken in den Nieren eines am 7. Krankheitstage von einer an Pneumonie erkrankten Gravida abor-

1) Klebs, Beitrag zur Kenntniss der pathogenen Schistomyceten. Archiv für experim. Pathologie und Therapie. Bd. IV.

2) Bozzolo, Centralblatt für klin. Medicin. 1885.

3) Orthenberger, Pneumokokken im Blut. Münchener med. Wochenschrift. 1888.

4) Barth, Dictionnaire Dechambre. 1888.

5) cf. Caussade l. c. S. 13.



tirten Fötus, also eine intrauterine Bakterieninfection, frühere Angaben von Viti[1]), Lewy[2]) und Netter[3]) so bestätigend. In Widerspruch zu Orthenberger (l. c.) konnten wir Beziehungen der Leukocyten zu Pneumokokken nicht erweisen.

In 6 unserer Fälle gelang es uns ferner, die Lebensfähigkeit der in den Nieren angeschwemmten Pneumokokken durch das Culturverfahren in gleicher Weise wie Faulhaber (l. c.) festzustellen (1, 3, 19, 21, 29, 39); einmal gingen neben diesen auch Streptokokkencolonien an (39), zweimal raschwachsende dicke Rasen eines kurzen Bacillus mit abgerundeten Ecken (1, 21). Einmal blieben die mit dem Gewebssaft der frisch aufgebrochenen Niere beschickten Agar-Röhrchen steril (22), in einem Falle wuchsen nur Streptokokken (23).

Einem weiteren Zweck, ausser über die Lebensfähigkeit auch über die Virulenz dieser vom ersten Ansiedlungspunkt fortgerissenen Mikroorganismen Klarheit zu gewinnen, diente das Thierexperiment, das in 11 Fällen zur Anwendung kam. Von den mit frischem Nierengewebe unter die Haut inficirten Kaninchen starben 6 (1, 3, 24, 29, 32, 33), 5 (11, 14, 22, 39, 45) blieben leben; es verdient Erwähnung, dass der Tod derselben in weit auseinanderliegenden Zeiträumen post inoculationem eintrat. Nur einmal sahen wir das typische [A. Fraenkel[4])] Bild der in wenigen Tagen ad exitum führenden Pneumokokkensepticämie, sonst starben die Thiere in protrahirtem Krankheitsverlauf am 5. (29), 7. (33), 9. (3) und zwei am 10. (24, 32) Tage an einer schweren localen und allgemeinen Infection, wie sie von Foa und Bordoni-Uffreduzzi[5]) bei bakteriologischen Studien über Meningitis cerebrospinalis epidemica beobachtet, und durch Abschwächung der specifischen Virulenz von diesen gedeutet wurde. — Die Kaninchen zeigten weitreichende phlegmonöse und nekrotische Zerstörung des Unterhautgewebes mit ödematöser Durchtränkung an der Grenze dieser Partien: in diesem Oedem waren beträchtliche Mengen von Kapseldiplokokken, die Untersuchung der nekrotischen Partien ergab das Vorhandensein einer Mischinfection mit Kokken und Stäbchen. Im Blut, in peritonitischen Fibrinflöckchen waren dieselben Kapselkokken nachweisbar, selbst bei einem am 9. Tag gestorbenen Kaninchen liessen sich aus dem Blut noch Reinculturen gewinnen. Die Nieren zeigten bei dem früh verstorbenen Thiere

1) Viti, citirt nach Ziegler: Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie und Pathologie. 5. Aufl.

2) Levy, Ueber intrauterine Infection mit Pneum. croup. Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie. XXVI.

3) Netter, Compt. rend. de la Soc. de Biol. Séance d. 9. März 1889.

4) Fraenkel, Bakteriologische Mittheilungen. Zeitschrift für klinische Medicin. X. 1886.

5) Foa und Bordoni-Uffreduzzi, Zeitschrift für Hygiene. Bd. IV.

keine Alteration, bei den anderen Lockerung, Schwellung, Zerfall und Abstossung des Protoplasmas, Exsudate in den Bowman'schen Kapseln, in einem Fall auch eine Hämorrhagie im Labyrinth; Cylinder wurden nur spärlich bei zwei am 9. und 10. Tag eingegangenen Thieren gesehen, Kernnekrosen nur in dem einen der protrahirten Fälle. Wegen der erwähnten Mischinfection sind diese Befunde jedoch nicht rein verwerthbar.

Es fragt sich, ob eine geringere Zahl der überimpften Keime oder eine verminderte Virulenz derselben diesen abgeschwächten Verlauf der Infection ursächlich bedingt: es ist schwer, aus so geringem Material Schlüsse ziehen zu wollen, aber nach der Thatsache, dass bei dem am ersten Tage verstorbenen Fall 1, bei dem Pneumokokken nur spärlich in den Nieren gefunden wurden, das inficirte Thier foudroyant getödtet wurde, dass bei dem am 3. Krankheitstag verstorbenen Fall 3, bei dem die Pneumokokken in überraschender Reichlichkeit überall in den durchmusterten Schnitten aus den Nieren lagen, die Lumina kleinerer Gefässäste weithin thrombosirend, das Kaninchen erst am 9. Tag zu Grunde ging, nach dieser Thatsache scheint die Zahl der Keime allein nicht die entscheidende Rolle zu spielen. Interessant ist in dieser Hinsicht auch der Controlversuch bei Fall 29: die Pneumokokken aus dem Lungengewebe tödteten das Thier in der bekannten kurzen Zeit, die aus der Niere erst nach 5 Tagen. — In 5 Versuchen blieben die inoculirten Kaninchen leben: dennoch wurden histologisch (14) und durch Culturverfahren (39) spärliche Pneumokokken in den Nieren constatirt. Auch in Fall 22, bei dem der Culturversuch negativ ausfiel, lagen vereinzelte Kapseldiplokokken im Nierengewebe. An die von A. Fränkel erwiesene kurze Lebensdauer derselben sei erinnert.

Alles in Allem ist durch diese verschiedenen Methoden 25 mal, durch den Befund von Kapseldiplokokken im meningealen Eiter noch in einem hierunter nicht subsumirten Falle der Transport von Pneumokokken aus dem Versorgungsgebiet des kleinen Kreislaufs in den grossen nachgewiesen worden.

Wir wenden uns nun zu den übrigen von uns gefundenen mikroskopischen Veränderungen.

Es wurde in manchen Fällen das Pankreas, in vielen die Leber mit untersucht, beide Organe aus dem Gesichtspunkt, dass sie als drüsige Unterleibsorgane bei aller functionellen Verschiedenheit gewisse gleiche Bedingungen mit den Nieren theilen. In 35 untersuchten Lebern trafen wir auf dreierlei differente pathologische Vorgänge, einmal (21) ausgebreitete Nekrose einzelner Zellkerne, die vielleicht mit analogen Beobachtungen bei Typhus (Osler), Diphtherie, schwerer Tuberculose[1])

1) M'Phedran and Caven, Diffuse tubercular hepatitis etc. Amer. Journ. of the med. sciences. May 1893.



in Parallele zu setzen ist, sodann wechselnd reichliche Hämorrhagien (1, 22, 36, 40, 42) und schliesslich herdweise beträchtliche Capillarektasien mit mehr oder weniger starker Beeinträchtigung der benachbarten Zellbalken (4, 17, 24, 31), — ein Process, der in einigen weiteren Fällen, bei denen wir dies nicht besonders hervorgehoben, in Form unregelmässiger Blutvertheilung andeutungsweise zugegen zu sein schien. — Auf einen weiteren Befund und dessen Bedeutung, auf intravasculäres Vorkommen von Leberzellen, beabsichtigen wir in einer späteren Arbeit über Diphtherie ausführlicher einzugehen.

Die unter 23 Fällen in 39 pCt. gesehenen zweimal sehr geringen, 7mal aber recht ausgedehnten Nekrosen im Parenchym des Pankreas seien hier nur berührt. Wir versprechen bezüglich dieses Momentes weitere Untersuchungen. Hier sei nur so viel erwähnt, dass in 2 diese Nekrose ausgeprägt aufweisenden Beobachtungen Bakterien nicht nachgewiesen (3, 7), in 2 weiteren nicht im Bereich derselben, sondern nur im reactionslosen interstitiellen Gewebe gefunden wurden. Dreimal unter diesen Fällen war auch in den Nieren ein Ueberwiegen nekrotischer Processe constatirt (2, 3, 27). Einmal stiessen wir neben solcher Nekrose auf eine Hämorrhagie ins Pankreasgewebe (29).

Bei Betrachtung der vorliegenden Fälle erschien uns ein bereits oben flüchtig erwähnter Punkt näherer Nachforschung werth, — das Verhalten der Milz. Es ist in einem unserer Sectionsprotokolle nicht berücksichtigt, in 40,9 pCt. der übrigen wird eine frische, mehr oder weniger starke Schwellung derselben erwähnt. Wir haben zu unseren 44 Beobachtungen noch aus dem Archiv 208 weitere Autopsieberichte von Pneumonikern, in denen der Milz specielle Erwähnung gethan war, hinzugefügt, um die naheliegenden Fragen statistisch zu erörtern, ob das Lebensalter, ob Schwere und Ausdehnung der Lungenaffection oder der zeitliche Termin des Todeseintritts hier von deutlichem Einfluss sei.

Unter den 252 bestand 97 mal Milzschwellung = 38,5 pCt.

Es standen im Alter von:

1—10	Jahren :	3 Fälle,	2 positive,	1 negativer	= 1 : 0,5
11—20	„	11 „	7 „	4 „	= 1 : 0,57
21—30	„	30 „	17 „	13 „	= 1 : 0,77
31—40	„	64 „	31 „	33 „	= 1 : 1,1
41—50	„	68 „	25 „	43 „	= 1 : 1,7
51—60	„	33 „	10 „	23 „	= 1 : 2,3
61—70	„	25 „	4 „	21 „	= 1 : 5,25
71—80	„	16 „	— „	16 „	
81—90	„	2 „	1 „	1 „	
		252 Fälle,	97 positive,	155 negative.	

Die Zahl der befallenen Lungenlappen stellt sich folgendermassen:

1 befallen :	108 Fälle,	37 positive,	71 negative	= 1 : 1,9
2 „	94 „	36 „	58 „	= 1 : 1,6

3 befallen:	41 Fälle,	17 positive,	24 negative	= 1 : 1,4
4 „	8 „	6 „	2 „	= 1 : 0,3
alle „	1 „	1 „	— „	

Ueber den genauen Termin des Todes berichten 195 Notizen, 193 aus den ersten 18 Tagen:

Tod am 1.— 3. Tag :	13 Fälle,	2 positive	11 negative	18 von 67 = 27 pCt.
„ „ 4 — 6. „	54 „	16 „	38 „	
„ „ 7.— 9. „	78 „	39 „	39 „	45 „ 99 = 45,5 „
„ „ 10.—12. „	21 „	6 „	15 „	
„ „ 13.—15. „	20 „	10 „	10 „	11 „ 27 = 40,7 „
„ „ 16.—18. „	7 „	1 „	6 „	

Ein gewisser Einfluss jener oben erwogenen Momente tritt in den Tabellen klar zu Tage. In höherem Lebensalter, an frühen Krankheitstagen, bei geringgradigem Lungenprocess neigt die Milz am wenigsten zur Schwellung.

Klinisch ist der Häufigkeit der Milzschwellung besonders in der Gerhardt'schen Klinik Beachtung geworden. Stortz (l. c.) sah sie bei 259 Kranken der Würzburger Klinik in 45,2 pCt. eintreten.

Ob wir in ihr nun eine spodogene Vergrösserung in Folge Einschwemmung und Anhäufung von Trümmern rother und weisser Blutzellen[1]) oder eine auf anderer Aetiologie beruhende, nach Queirolo[2]) „physiologische" Hyperplasie zu erblicken haben, lässt sich auf diesem Wege nicht entscheiden; die Häufigkeit des Eintritts in den frühen Lebensdecennien scheint zu Gunsten der letzteren Annahme zu sprechen. Dass der Schwellungsprocess entzündlicher Natur und Folge der im Blut kreisenden Pneumokokken sei, ist auszuschliessen, da unter den 25 unserer speciell bearbeiteten Fälle, bei denen Uebertritt von Pneumokokken ins Blut nachweisbar erfolgt war, 12mal keine Beeinflussung der Milz, 13mal Intumescenz gesehen wurde.

Wir fügen zum Schluss ein paar kurze Bemerkungen über die biologischen Eigenschaften des Fraenkel'schen Diplococcus bei. Jeder, der Gelegenheit gehabt hat, sich mit der Cultivirung dieses Mikroben zu beschäftigen, wird sich von der Schwierigkeit, denselben durch eine Reihe von Generationen auf den gewöhnlichen Nährböden in ungeschwächter Virulenz weiter zu züchten, überzeugt haben. Schon der Entdecker des in Rede stehenden Mikroorganismus, A. Fraenkel, hat sich in seinen verschiedenen, den Gegenstand betreffenden Mittheilungen über diesen Punkt in treffendster Weise geäussert. Speciell in seiner letzten grösseren Arbeit über die Mikrokokken der genuinen fibrinösen Pneu-

1) Gerhardt, Milzschwellung bei Lungenentzündung. Char.-Ann. 1888. XIII.

2) Queirolo, Sulla patogenesi del tumore acuto di milza nella pulmonite crupale. Citirt nach Centralblatt für klin. Med. 1886. S. 906.



monie (Zeitschr. f. klin. Med. XI., 437 ff.) betont er S. 442 „die Schnelligkeit, mit welcher der Diplococcus seine pathogenen Eigenschaften verliert“ und erwähnt, dass bei Züchtung auf Agar die Kokken nach einer gewissen Zeitdauer ihre Wirkung verlieren und dass zur Erhaltung der letzteren zeitweise Ueberimpfung auf ein geeignetes Thier, Kaninchen, erforderlich ist. Fraenkel legt im Uebrigen grossen Werth auf die geeignete Alkalisirung des Nährbodens, welche in jedem Falle empirisch festzustellen sei. Auf Agar-Culturen ist ihm eine Erhaltung der Virulenz von Culturen einer Generationsreihe über den 24. Tag hinaus nicht geglückt (l. c. S. 446).

Es war daher der Wunsch berechtigt, Mittel ausfindig zu machen, welche den Fortbestand der Virulenz von Agarculturen über einen längeren Zeitraum hinaus sicherten. Wir haben uns zur Züchtung des Fraenkel'schen Diplococcus ausschliesslich eines 4pCt. Glycerin, 2pCt. Agar und 1 pCt., bei 14° R. gesättigter Sodalösung enthaltenden Nähragars bedient, mit der Modification, dass die zu beimpfende Fläche des schrägerstarrten Agar, wie das Pfeiffer für die Züchtung des Influenzabacillus angegeben hat, mit Blut bestrichen wird.

Die Beobachtung, welche uns zu diesem Verfahren führte, war folgende. Wenn man sich des gewöhnlichen, zur Reindarstellung des Fraenkel'schen Diplococcus angegebenen Modus bedient, der darin besteht, dass man ein Kaninchen mit pneumonischer Lunge inficirt und von dem Blut des nach wenigen Tagen verendenden Thieres auf Glycerinagar überträgt, dann erhält man bei Züchtung in Bluttemperatur innerhalb 24 Stunden eine üppige Cultur. Ueberträgt man nun weiter auf Agar, dann zeigt schon die zweite Generation ein wesentlich schwächeres Wachsthum, das bei ferneren Uebertragungen des Microben auf den gleichen Nährboden immer kümmerlicher wird.

Der Grund für diese Abnahme der Wachsthumsenergie konnte, da sonst gleiche Bedingungen vorlagen, in dem Umstande gesucht werden, dass bei der ersten Generation mit den im Thierkörper vorhandenen Mikroben gleichzeitig Blutflüssigkeit auf das Nährsubstrat übertragen wurde. Von dieser Erwägung ausgehend, bestrichen wir eine Anzahl Agar-Gläschen theils mit menschlichem, irgendwelchen nicht septischen Leichen entnommenem Blut, theils mit Kaninchenblut aus der Ohrvene lebender normaler Kaninchen. Durch Abseifen der Aussenfläche des Ohrs und Abreiben mit Aether gelingt es, das Kaninchenohr so zu reinigen, dass das nach Anritzen eines Ohrvenenastes ausfliessende Blut, auf Agar ausgestrichen, steril bleibt. Die so behandelten Agar-Gläschen kommen für 24 Stunden in den Brutschrank und werden, erst wenn sie sich nach dieser Zeit, was bei uns ausnahmslos der Fall war, als steril erweisen, zur Züchtung der Pneumococcen benutzt. Man kann



sich so bei einmaliger Blutentnahme gleich eine grössere Zahl von „Blut-Agar-Gläschen“ präpariren und diese im Eisschrank über Wochen conserviren.

Wir sind auf diese Weise in der Lage gewesen, die Ueppigkeit des Wachsthums einer und derselben, durch viele Generationen fortgezüchteten Cultur des Fraenkel'schen Diplococcus unter Fortbestand seiner Virulenz durch Monate in ungeschwächter Weise, ohne Zwischenschieben einer Thierimpfung, zn erhalten. Dabei schien im ganzen mit Kaninchenblut bestrichener Nähragar dem Wachsthum der Pneumoniemicroben noch günstigere Bedingungen zu gewähren, als „Menschenblut-Agar“.

In der Mehrzahl der Fälle ist es uns übrigens geglückt, den Fraenkel'schen Diplococcus direct aus der Leiche auf künstlichem Nährboden zu züchten, indem wir, wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich, nicht das erkrankte Lungengewebe, sondern unter aseptischen Massnahmen excidirtes Nierenparenchym auf „Blutagar“ übertrugen. Es kommen dann meist nur wenige, bequem zählbare, getrennt von einander stehende und daher leicht zu isolirende Colonien des Diplococcus zur Entwicklung, deren Weiterzüchtung auf keinerlei Schwierigkeiten stösst. Scheitert dieser Versuch, dann bleibt die Infection des Kaninchens mit pneumonischem Lungengewebe und die Cultivirung des Microben aus dem Blut des verendeten Versuchsthieres als immer zum Ziel führendes Verfahren übrig.

Hamburg, December 1893.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Fig. 1. Fall 3: Diffuse Epithelnekrose (die Interstitien sind von unserem Maler zu breit gezeichnet).

Fig. 2 und 3. Plasmolytische Vorgänge verschiedenen Grades: Schwellung, Auflockerung (Fall 29). Abstossung der centralen Zelltheile (Fall 43). Kapselexsudate.

Fig. 4. Fall 7: Nekrose im Pankreasparenchym.



XIII.

Ueber das Vorkommen von Milchsäure im gesunden und kranken Magen nebst Bemerkungen zur Klinik des Magencarcinoms.

Von

Dr. J. Boas
in Berlin.

Die Frage nach dem Vorkommen der Milchsäure im Magen hat die Physiologie und die Klinik wiederholt beschäftigt: das erste Mal, als die Natur des specifischen Drüsensecretes erörtert wurde. Noch in den vierziger Jahren dieses Jahrhunderts wurde — von einzelnen Forschern (Lehmann, Lassaigne, Thomson u. A.) die Magensäure als Milchsäure bezeichnet und die schon damals seit Prout's Untersuchungen bestehende Anschauung, dass die Salzsäure die eigentliche Magensäure sei, lebhaft bekämpft.

Erst seit den bahnbrechenden Untersuchungen C. Schmidt's kann es als erwiesen betrachtet werden, dass die Salzsäure allein als Product der Labdrüsenabscheidung anzusehen sei. Seit dieser Zeit hat man der Milchsäure, deren Vorkommen im Mageninhalt schon damals sichergestellt war[1]), den Charakter eines Gährungsproductes vindicirt.

In ein neues Stadium trat die Milchsäurefrage, als Miller[2]) mehrere Bakterien im Mundspeichel fand, welche die Eigenschaft besitzen, aus Zucker Milchsäure zu bilden. Desgleichen gelang es Miller, aus dem Mageninhalt eine grössere Anzahl zu isoliren, die in zuckerhaltigen Medien saure Gährung hervorriefen. Hüppe[3]) und Vignal[4]) fanden gleichfalls im Mundspeichel milchsäurebildende Bakterien.

1) Heintz stellte im Jahre 1849 zuerst aus dem Erbrochenen einer an Dyspepsie mit Erbrechen leidenden Patientin das Zinksalz der Gährungsmilchsäure dar.

2) Miller, Zur Kenntniss der Bakterien der Mundhöhle. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1884. No. 41; ferner Deutsche med. Wochenschrift. 1885. No. 49.

3) Hüppe, Deutsche med. Wochenschrift. 1884. No. 48/49.

4) Vignal, La france médicale. 1887. 25. août.

Diese Untersuchungen legten die Möglichkeit nahe, dass die Milchsäurebildung im Magen ein normales Vorkommniss bilden könnte, eine Annahme, welche durch Untersuchungen, die von Ewald und mir[1]) im Jahre 1885 an mehreren Gesunden unternommen wurden, eine gewisse Stütze erfuhr. Diese Untersuchungen wurden mittels der bekannten von Uffelmann angegebenen Reactionen (Eisenchloridlösung bezw. Eisenchloridcarbollösung) angestellt. Von der exacteren Prüfung der Milchsäure etwa durch Darstellung der betreffenden Lactate hatten wir damals als für klinische Zwecke zu complicirt Abstand genommen.

Bei dieser Versuchsanordnung ergab sich, dass bei Einführung kohlenhydrathaltiger Nahrung ein constantes, gesetzmässiges Verhalten vorlag in dem Sinne, dass zuerst die Milchsäure allein nachweisbar ist, dass darauf ein Zwischenstadium auftritt, in welchem Milch- und Salzsäure vorkommen, dass endlich die letztere allein bis zur Entleerung des Magens gefunden wird.

Für die Richtigkeit dieser Beobachtung schien die von Miller und später von F. Cohn[2]) und Hirschfeld[3]) beigebrachte Thatsache zu sprechen, dass durch einen Salzsäuregehalt von über 0,7 pM. die Milchsäurebildung gehemmt bezw. aufgehoben wurde.

Andererseits hat Rosenheim[4]) auf Grund der Cahn-v. Mering-schen Methode den Beweis zu erbringen versucht, dass Milchsäure in geringen Mengen in jeder Verdauungsphase nachweisbar sei und dass die Nichtnachweisbarkeit beim Ewald-Boas'schen Probefrühstück dem ungünstigen Einfluss der freien Salzsäure auf das Uffelmann'sche Reagens zuzuschreiben sei. Im Uebrigen hält auch Rosenheim die Milchsäure für ein normales Product der Kohlenhydratverdauung.

Aehnlich, nur etwas vorsichtiger, drücken sich Cahn und v. Mering[5]) aus, indem sie sagen: „Der Magen gesunder und kranker Individuen enthält bei gemischter Kost neben Salzsäure nicht unerhebliche Quantitäten von Gährungsmilchsäure und flüchtigen Säuren und zwar um so reichlicher, je länger die Speisen im Magen liegen bleiben.

Auch Leo[6]) hält die Milchsäure für einen normalen Bestandtheil des Mageninhaltes.

Die durch so viel übereinstimmende Befunde hervorragender Untersucher zum Dogma gewordene Lehre von dem normalen und constanten

1) Ewald und Boas, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Verdauung. Virchow's Archiv. Bd. 101. 1885.

2) F. Cohn, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 14. S. 75.

3) Hirschfeld, Pflüger's Archiv. Bd. 47. S. 560.

4) Rosenheim, Virchow's Archiv. Bd. 111. S. 414.

5) Cahn und v. Mering, Die Säuren des gesunden und kranken Magens. Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 39. S. 252.

6) Leo, Diagnostik der Krankheiten der Verdauungsorgane. Berlin 1890. S. 107/108.



Vorkommen von Milchsäure erfuhr zum ersten Male eine empfindliche Erschütterung durch die vor Kurzem von Martius und Lüttke veröffentlichte hochwichtige und interessante Monographie: „Die Magensäure des Menschen" (Stuttgart 1892). Die genannten Autoren fanden bei der Analyse des Magensaftes nach der von Lüttke ausgearbeiteten Methode die „quantitativ genau bestimmte Salzsäurecurve mit der Curve der Gesammtacidität auch im sogenannten ersten Stadium der Verdauung völlig übereinstimmend." Es konnte also von Milchsäure als einem normalen Vorkommniss nicht mehr die Rede sein. Hiernach könnte es scheinen, dass unter allen Umständen (nota bene unter physiologischen Verhältnissen) der Werth für die Gesammtacidität und der für die Salzsäure sich deckt. Allein die Analysen der genannten Forscher ergeben doch auch, wenn auch nicht in allen Fällen, Differenzen. Freilich sind dieselben so klein, dass der Bruch $\frac{A}{a-b}$, den sie aufstellen, $= 1$ oder ungefähr 1 betrug, allein es ist nur in einigen wenigen Fällen $A - (a-b) = 0$, wie es nach der obigen Aufstellung von Martius und Lüttke erwartet werden müsste.

Thatsächlich konnte dies, wie aus dem Folgenden sich ergeben wird, nicht der Fall sein, es musste vielmehr in den meisten Fällen eine Differenz zwischen A und a—b stattfinden, die wenigstens zum Theil auf organische Säuren und unter diesen wieder in erster Reihe auf Milchsäure bezogen werden muss.

In pathologischen Fällen fanden die Verfasser dagegen den Quotienten $\frac{A}{a-b} > 1$, ohne dass sie übrigens auf die Art der Störung ein besonderes Gewicht legten.

Wenn ich den augenblicklichen Stand der Milchsäurefrage resumiren darf, so ist demnach erstens controvers, ob normaler Weise im Magen Milchsäure vorkommt bezw. gebildet wird [1]), zweitens ob und unter welchen besonderen Umständen pathologischer Weise Milchsäure im Magen vorkommt bezw. gebildet wird, drittens ob der Milchsäurebildung im Magen eine diagnostische Bedeutung zukommt.

Das Interesse, das ich der Milchsäurefrage entgegenbrachte, datirt seit nahezu vier Jahren: es war mir damals bereits die frappante Differenz der Uffelmann'schen Reaction bei Mageninhalten von Kranken mit Carcinoma ventriculi und solchen von anderen chronischen Magenerkrankungen aufgefallen: dort eine schon bei den ersten Tropfen deutlich citronen- oder canariengelb sich abhebende Färbung, hier eine fahlgelbe, bräunliche, grauweise oder auch graue Nüance. Ich habe seit dieser Zeit kaum einen Mageninhalt gewonnen, den ich nicht auf das Verhalten der

1) Diese beiden sachlich sehr verschiedenen Dinge werden häufig in der Literatur confundirt.



Uffelmann'schen Reaction geprüft hätte: immer wieder trat das gleiche Resultat ein. Ein Zufall konnte hier nicht obwalten. Allerdings war die Uffelmann'sche Probe nicht eben geeignet, diesen Zusammenhang zu klären, es fehlte an einer quantitativ exact arbeitenden Methode. Man konnte stets einwenden und hat eingewendet: auch in anderen Fällen tritt eine mehr oder weniger deutliche Uffelmann'sche Reaction auf, wodurch natürlich der von mir erhobene Befund als beweislos angesehen werden konnte.

Dass die Uffelmann'sche Reaction nicht geeignet ist, eine wissenschaftlich wie praktisch gleich wichtige und interessante Frage zu lösen, ist klar. Eine Reaction, die durch Salzsäure, Phosphate, Rhodansalze (G. Kelling) verdeckt bezw. aufgehoben wird, die andererseits durch Glycose, Alkohol, organische Säuren anderer Art in derselben Weise ausschlägt, ist für die Lösung wissenschaftlicher Fragen ungeeignet.

Es ist meinen Bemühungen gelungen, eine Methode zu finden, die Milchsäure qualitativ und quantitativ in einer für klinische Zwecke brauchbaren, dabei entsprechend genaue Werthe ergebenden Weise zu bestimmen. Indem ich bezüglich der Einzelheiten derselben auf meine Publicationen vom Jahre 1893 hinweise[1]), erwähne ich hier nur, dass die Idee des Verfahrens darauf beruht, die Milchsäure unter Anwendung oxydirender Substanzen (MnO_2 und H_2SO_4) in Aldehyd und Ameisensäure zu zerlegen und den in wässriger Form bei der Destillation gewonnenen Aldehyd in ähnlicher Weise wie das Aceton mittels alkalischer Jodlösung titrimetrisch zu bestimmen. Hierbei bildet sich theilweise Jodoform, der Rest von Jodkalium und unterjodigsaurem Kalium wird mittels Thiosulfatlösung oder arseniger Säure titrirt, und so die Menge des zur Jodoformbildung verbrauchten Jodes ermittelt.

Die Methode ergiebt, wenn man nicht die allerhöchsten Ansprüche an Genauigkeit stellt, durchaus befriedigende Resultate.

An der Hand dieser Methode konnte zur Beantwortung der ersten Hauptfrage geschritten werden:

1. Wird im normalen Magen Gährungsmilchsäure gebildet?

Den Versuchen sollte das jetzt wohl ziemlich allgemein in die Magendiagnostik eingeführte Ewald-Boas'sche Probefrühstück zu Grunde gelegt werden; aber es musste nothwendigerweise vorher ermittelt werden, ob nicht etwa das in Frage kommende Gebäck selbst Milchsäure in freier oder gebundener Form enthält.

1) Boas, Eine neue Methode der qualitativen und quantitativen Milchsäurebestimmung im Mageninhalt. Deutsche med. Wochenschrift. 1893. No. 34, und Ueber das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Milchsäure im Mageninhalt. Münchener med. Wochenschrift. 1893. No. 43.



Dafür sprachen mehrere Umstände. 1. Macht man sich einen Semmelaufguss, setzt ein paar Tropfen Phenolphtalein hinzu, so kann man mehrere ccm $^1/_{10}$ Lauge (3—4 ccm) bis zur Rothfärbung brauchen. Das Semmelfiltrat enthält also thatsächlich saure Verbindungen. Hiermit stimmten auch die Beobachtungen von J. Nessler[1]) überein, der die Säurebildung bei verschiedenen Gebäcken (auf Milchsäure) berechnet und folgende Werthe gefunden hat: Zwieback 0,09 pCt., Wecke 0,10 pCt., Milchbrod 0,11 pCt., Schwarzbrod 0,14 pCt.

2. Man kann sich ferner leicht überzeugen, dass Weissbrod oder Zwieback, desgleichen auch Cakes, am deutlichsten allerdings Schwarzbrod, mit Wasser extrahirt, eine mehr oder weniger deutliche Uffelmann'sche Färbung ergiebt.

3. Folgende Versuche bringen den exacten Beweis hierfür.

a) Ein trockenes Weissbrödchen wird zerrieben, mit Wasser $2^1/_2$ Stunden digerirt, durch ein leinenes Tuch colirt, die Colatur auf dem Wasserbade zur Syrupconsistenz eingedampft, der Syrup mit einigen Tropfen Phosphorsäure versetzt, wiederholt mit kleinen Mengen Aether extrahirt und die vereinigten Aethermengen destillirt. Der Rückstand wird mit 45 ccm Wasser aufgenommen und 5 ccm concentrirte Schwefelsäure (sp. Gewicht 1,84) und 1 Messerspitze Braunstein zugesetzt und bei guter Kühlung destillirt. Das Destillat giebt mit $^1/_{10}$ Normaljodlösung in alkalischer Lösung eine deutliche Trübung und unverkennbaren Jodoformgeruch. Die Titration ergiebt 2 ccm $^1/_{10}$ J. = 0,006 $C_3H_6O_3$.

b) 5 Zwiebäcke werden pulverisirt, 3 Stunden mit Wasser extrahirt, durch ein Leinentuch colirt, die Colatur zur Syrupconsistenz eingedampft, im Uebrigen wird wie oben verfahren. Das Destillat ergiebt mit alkalischer Jodlösung nicht sofort, aber nach mehrstündigem Stehen deutliche Trübung und Jodoformgeruch. Im (geringen) gelblichen Niederschlag Jodoformcrystalle mikroskopisch nachgewiesen. Eine quantitative Bestimmung fand wegen der geringen Jodoformmengen nicht Statt.

c) Ein ganz ähnliches Ergebniss hatte die Prüfung der im Handel käuflichen Cakes.

Es kann also gar keinem Zweifel unterliegen, dass mit den gewöhnlichen als Gebäck dienenden Kohlenhydraten bald grössere, bald geringere Milchsäuremengen in den Magen eingeführt werden.

Weiter folgt hieraus, dass alle bisherigen Aufstellungen über das Vorkommen bezw. die Bildung der Milchsäure im Magen der Beweiskraft entbehren, insoweit hierbei die etwa importirte von der gebildeten Milchsäure nicht genügend geschieden wurde.

Hierzu war es nothwendig, eine absolut milchsäurefreie Substanz in den Magen einzuführen. Versuche, ein milchsäurefreies Gebäck zu finden, waren vergebliche: selbst Cakes und Zwiebäckchen, die nach der Versicherung der Fabrikanten ohne Hefe bereitet waren, ergaben mir, wenn auch nur Spuren von Milchsäure.

1) Citirt nach König, Die menschlichen Nahrungs- und Genussmittel. 3. Aufl. Bd. II. S. 615.

Ich wählte deshalb eine zweifellos milchsäurefreie Substanz, gewöhnliche mit Salz zubereitete Mehlsuppe, oder des besseren Geschmackes wegen eine Suppe aus Knorr'schem Hafermehl, der nur ein Zusatz von Salz concedirt wurde. Der Sicherheit wegen untersuchte ich wiederholt das Aetherextract dieser Mehlsuppe auf etwaige Aldehydbildung bei der Oxydation, stets mit negativem Erfolge.

Jetzt konnte die Frage gelöst werden: Wird im normalen menschlichen Magen Gährungsmilchsäure gebildet?

Ich hatte Gelegenheit diese Frage an einer neurasthenischen, übrigens magengesunden Person und 4 völlig gesunden Collegen (Dr. B., Dr. W., Dr. V., Dr. L.), welche die grosse Liebenswürdigkeit hatten, sich mir zu diesem Behufe zur Verfügung zu stellen, zu prüfen. Dieselben nahmen nüchtern Mehlsuppe, die aus einem Esslöffel Knorr'schem Hafermehl und 1/2 Liter Wasser bereitet war, wozu noch nach Belieben Kochsalz zugesetzt werden konnte.

Die Expression geschah verschieden lange nach der Einnahme und zwar nach 15, 30, 45 und 60 Minuten, um eine etwaige Milchsäurebildung in verschiedenen Verdauungsstadien zu erweisen. Die Untersuchung auf Milchsäure geschah in der oben bezeichneten Weise. Die folgende Tabelle giebt die Resultate:

Name.	Mahlzeit.	Zeit nach der Aufnahme. Min.	Ergebniss der Oxydation des Aether-extractes.	Titrations-Ergebniss.	Salzsäure nach Hehner-Seemann in pM.	Organische Säuren nach Hehner-Seemann.
Dr. B.	Knorr'sche Mehlsuppe.	60	Kein Aldehyd.	—	—	—
Derselbe.	do.	60	do.	—	—	—
Derselbe.		30	do.	—	—	—
Derselbe.	do.	45	do.	für 10 ccm 1/10 J. gefunden 9,8.		—
Derselbe.	do.	30	do.	für 10 ccm 1/10 J. gefunden 9,6.	—	—
Dr. W.	do.	60	do.	—	—	—
Dr. V.	do.	60	do.	für 10 ccm 1/10 J. gefunden 10,1.	1,6	0
Derselbe.	do.	30	Spuren.	für 10 ccm 1/10 J. gefunden 9,4.	1,16	0
Derselbe.	do.	30	0	für 10 ccm gefunden 10,1.	0,87	0
Derselbe.	do.	60	0	für 10 ccm gefunden 10,1.	1,45	0
Derselbe.	do.	30	0	für 10 ccm 1/10 J. gefunden 10,2.	0,62	0
Derselbe.	do.	15	Spuren (?)	für 10 ccm 1/10 J. gefunden 9.4.	0 (neutral)	0
Dr. L.	do.	60	0	für 10 ccm 1/10 J. gefunden 9,8.	1,53	0
Frl. R.	do.	60	0	für 11 Jod gefunden 10,8.	0,80	0

Ein Blick auf die Tabelle zeigt, dass in 14 Einzeluntersuchungen bei 5 gesunden Individuen sich in keinem Stadium der Verdauung irgendwie messbare Mengen von Milchsäure im Mageninhalt nachweisen lassen. Nur bei 2 Untersuchungen waren möglicherweise Spuren von Aldehyd nachweisbar, die auch in der Titration, wenn man den kleinen sich hierbei ergebenden Differenzen Glauben schenken will, zum Ausdruck kommen. Allein es ist sehr wohl möglich, dass hier minimale Spuren von Milchsäure etwa aus den Zahn- und Mundbelegen herstammend, mit dem Speichel in den Magen gelangten oder dass vielleicht Reste milchsäurehaltiger Nahrung im nüchternen Magen verblieben und sich der Mehlsuppe beimischten.

Völlig übereinstimmend mit diesem negativen Ergebniss stehen die Resultate der Untersuchung auf organische Säuren nach Hehner-Seemann. Bei dieser Methode werden bekanntlich zunächst die Gesammt-Acidität und dann nach der Veraschung die organischen Säuren bestimmt: die Differenz zwischen beiden giebt den Gehalt der Versuchsflüssigkeit an Salzsäure an. Die Tabelle zeigt nun, dass in keinem der hierauf untersuchten Fälle jemals organische Säuren gefunden wurden.

Es ergiebt sich hieraus der Schluss, dass Milchsäure in irgendwie in Betracht kommenden Mengen nach Einführung einer kohlenhydratfreien Mahlzeit unter normalen Verhältnissen in keinem Stadium der Verdauung producirt wird.[1])

Dieses Ergebniss steht in auffallendem Widerspruch mit den Resultaten der bereits oben citirten Arbeit von Ewald und mir, in welcher wir einen Antagonismus zwischen Salzsäure- und Milchsäurebildung constatiren zu müssen glaubten. Andererseits fanden wir aber schon kurz darauf[2]) — und das steht in vollkommener Uebereinstimmung mit den obigen Resultaten, dass bei Einführung von reinem Stärkemehl Milchsäure in keiner Verdauungsphase gebildet wird. Wir suchten diese Incongruenz in einer wie mir scheint etwas gezwungenen Erklärung so zu deuten, „dass die Umwandlung der Stärke im Magen nicht bis zur Bildung von Traubenzucker fortschreitet sondern mit der Production von Dextrinen und Maltose aufhört, über deren Spaltung durch das Milchsäureferment aber nichts bekannt sei."

1) In einem gewissen Zusammenhange hiermit steht eine andere Frage, ob etwa in grossen Mengen mit der Nahrung eingeführte Milchsäurebacillen (z. B. in saurer Milch, sauren Gurken, Kefir u. a.) im Magen fortpflanzungsfähig bleiben, und wenn, unter welchen besonderen Bedingungen? Für die Beantwortung dieser Frage liegen, soweit ich sehe, nur Untersuchungen an künstlichen Säuregemischen vor, die durchaus nicht ohne Weiteres auf die Vorgänge beim Menschen übertragbar sind. Die Möglichkeit einer Fortpflanzung der Milchsäurebacillen unter diesen besonderen Bedingungen bleibt demnach zunächst eine offene.

2) Ewald und Boas, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Verdauung. Virchow's Archiv. Bd. 104. 1886.



Die Thatsache ist richtig, die Erklärung falsch. Es liegt nach den obigen Auseinandersetzungen klar auf der Hand, dass der scheinbare Antagonismus zwischen Milchsäure- und Salzsäureanwesenheit theilweise auf dem allmäligen Verschwinden durch Resorption und Fortschaffung der (importirten) Milchsäure aus dem Magen, theilweise darauf beruht, dass bei steigender Salzsäureproduction die Uffelmann-sche Reaction gradatim an Intensität abnimmt bezw. entsprechenden Falles gänzlich negativ ausfällt.

---

2. Das Vorkommen von Gährungsmilchsäure bei chronischen, nicht malignen Magenkrankheiten.

Obgleich durch die eben erwähnten Thatsachen erwiesen ist, dass Milchsäurebildung der bisherigen Annahme zuwider nicht nur nicht constant, sondern überhaupt nicht im menschlichen Magen vorkommt, musste bei chronischen Magenaffectionen das Vorkommen derselben immerhin für möglich erachtet werden. Man konnte sich vorstellen, dass unter zwei Bedingungen die Fortpflanzung von Milchsäurebacillen Statt haben könnte, einmal bei chronischem Salzsäuremangel, sodann aber bei motorischer Insufficienz. Wissen wir doch heutzutage durch die schönen Untersuchungen von Hoppe-Seyler[1]), Kuhn[2]), Mc. Naught[3]), dass Gährungen aller Art durch selbst überreichliche HCl-Abscheidung nicht verhindert werden, sobald dem Abfluss des Mageninhaltes Schwierigkeiten im Wege stehen.

Ich habe im Verfolg dieser Ideen zwei Classen von Magenaffectionen, solche mit chronischem HCl-Mangel (meist Fälle von Gastritis chronica) und ferner Fälle von Atonie und Ectasie auf das Verhalten der Milchsäure geprüft. Wo eine Stagnation von Nahrungsresiduen nachweislich nicht bestand oder genauer ausgedrückt, wo der Magen sich Morgens constant leer erwies, wurde die Mehlsuppe ohne Weiteres nüchtern in den Magen gebracht und der Rückstand eine Stunde später behufs Untersuchung ausgehebert. Wo dagegen, wie in den Fällen von Ectasie, der Magen zu jeder Zeit Nahrungsreste enthielt, wurde so verfahren, dass des Abends der Magen bis zum völlig klaren Wasserabfluss reingewaschen wurde, worauf dann die Einnahme von ca. 500 g Mehlsuppe erfolgte. Der Patient wurde streng angewiesen, von dieser Zeit an bis zu der am nächsten Morgen folgenden Ausheberung nichts zu geniessen. Der des Morgens etwa gefundene Mehlsuppenrückstand wurde nun zur qualitativen und quantitativen Milchsäurebestimmung verwendet.

1) Hoppe-Seyler, Zur Kenntniss der Magengährung etc. Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 50.

2) Kuhn, Die Gasgährung im menschlichen Magen und ihre praktische Bedeutung. Deutsche med. Wochenschrift. 1892. No. 49/50.

3) Mc. Naught, A case of dilatation of the stomach accompanied by the eructation of inflammable gas. British med. Journ. 1890. No. 1522.



Zur genaueren Untersuchung auf Milchsäure nach dem eben genannten Verfahren dienten 5 Fälle von chron. Gastritis, 5 Fälle von Atonie, 6 Fälle von Dilatation.

a) Chronische Gastritis.

Ich erwähne zunächst nebenbei, dass in dem reichen Material an chronischer Gastritis, das mir zur Verfügung steht, sämmtliche Fälle ohne Ausnahme seit Langem auf Milchsäureanwesenheit mit Uffelmann'schem Reagens untersucht wurden: ausnahmslos fand sich aber nur eine leichte uringelbe Nüance, keine Citronengelbfärbung. In einer grossen Zahl von Fällen ist ferner die Uffelmann'sche Reaction nach Einnahme von Mehlsuppe angestellt worden, hier stets mit negativem Erfolg. In fünf Fällen endlich ist die Milchsäurebestimmung nach dem obigen Verfahren angestellt worden: die genannten Fälle betreffen sämmtlich langjährige chronische Gastritiden mit dauerndem Salzsäuremangel, fehlenden oder stark reducirten Fermenten und theils normaler theils verringerter motorischer Thätigkeit. Das Resultat hierbei war folgendes:

In Fall 1 (25jährige Schneiderin B.) reagirte der eine Stunde nach Einnahme exprimirte Mehlsuppenrückstand neutral. Uffelmann's Reaction negativ. 10 ccm zur Milchsäurebestimmung nach obiger Methode verwendet. Destillat giebt mit $^1/_{10}$ Jodlösung kein Jodoform. Titration: Vorgelegt 10 ccm $^1/_{10}$ J, gefunden 10,2 $^1/_{10}$ J.

In Fall 2 (49jähriger Beamter mit Hoden- und Prostatatuberculose, daneben chronische Gastritis). Mehlsuppe nach 60 Minuten exprimirt, Reaction schwach sauer, mit Congo 0, mit Uffelmann grau. 10 ccm zur quantitativen Milchsäurebestimmung verwendet. Destillat giebt mit $^1/_{10}$ J Spur von Trübung und undeutlichen Jodoformgeruch. Vorgelegt 10 ccm $^1/_{10}$ J, zurücktitrirt 9,7. Differenz 0,3 $^1/_{10}$ J Hehner-Seemann'sche Bestimmung. Gesammt-Acidität 8 ccm $^1/_{10}$ KHO für 100, nach der Veraschung neutral.

Fall 3. P., Briefträger, 43 Jahre, Potator. $1^1/_2$ Stunden nach Einnahme der Mehlsuppe Expression. 110 ccm exprimirt. Reaction schwach sauer, mit Uffelmann undeutlich gelb. 10 ccm zur quantitativen Milchsäurebestimmung. Destillat giebt mit $^1/_{10}$ J schwache Trübung, undeutlichen CJ_3H-Geruch. Titration: Vorgelegt 10,0, zurücktitrirt 9,6, Differenz 0,4.

Fall 4. W., 36 Jahre, Instrumentenmacher. 1 Stunde nach Einnahme von 500 g Mehlsuppe Expression. Reaction schwach sauer, Uffelmann graugelb. 20 ccm eingedampft und zur Milchsäurebestimmung verwendet. Mit $^1/_{10}$ J keine Trübung, kein Jodoformgeruch. Vorgelegt 10 ccm $^1/_{10}$ J, zurücktitrirt 9,8, Differenz 0,2.

Fall 5. R., 42 Jahre alt, Arbeiter. Morgens nüchtern 1 Teller Mehlsuppe, viel Schleim. Reaction neutral. 10 ccm eingedampft und wie üblich behandelt. Destillat mit $^1/_{10}$ J keine Trübung, kein Jodoformgeruch. Differenz zwischen vorgelegter und zurücktitrirter Jodlösung 0,4 ccm.

Man sieht aus diesen Untersuchungen, dass es trotz dauernden HCl-Mangels keineswegs zur Production irgend wie in Frage kommender Milchsäuremengen kommt, ja dass in der Regel Milchsäure bei Amylumzufuhr überhaupt nicht producirt wird.

b) Atonie.

In den für die vorliegende Frage verwendeten Fällen bestand mehr oder weniger ausgesprochene motorische Insufficienz, aber keine Stagnation, in allen bestand Anwesenheit freier HCl. Der Magen erwies sich des Morgens entweder ganz leer oder enthielt kleine Quantitäten salzsauren Inhaltes. In allen Fällen bestand neben Atonie auch Magentiefstand. Auch hier wurden sämmtliche Fälle zunächst mittelst Uffelmann's Reaction auf Milchsäureanwesenheit geprüft, meist mit völlig negativem oder (wie es bei der Uffelmann'schen Reaction häufig der Fall ist) nicht präcisem Resultate. In den folgenden Fällen wurde nüchtern Mehlsuppe gereicht, der Rückstand nach 1—4 Stunden exprimirt.

1. Kriebel, Näherin, 32 Jahre alt, Gastroptose und Atonie. Morgens 7 Uhr, 9 Uhr, 10 Uhr je 1 Teller Mehlsuppe. 11 Uhr: Expression. Rückstand giebt deutlich HCl-Reactionen. Mit Uffelmann entfärbt. Hehner-Seemann: Totalacidität 45 $^1/_{10}$ KHO; nach der Veraschung neutral. 20 ccm zur Milchsäurebestimmung verwendet. Destillat mit $^1/_{10}$ J leichte Trübung; schwach nach Jodoform riechend. Titration: Vorgelegt 10 ccm, zurücktitrirt 9,6 $^1/_{10}$ J, Differenz 0,4, also für 10 ccm 0,2 $^1/_{10}$ J.

2. Br., 38 Jahre alt, Atonie und Gastroptose. Morgens 9 Uhr 1 Teller Mehlsuppe, 1 Stunde später exprimirt. Mit allen Proben freie Salzsäure. Acidität 54. Mit Uffelmann braun (Rhodanreaction). 10 ccm eingedampft und in der üblichen Weise behandelt. Destillat giebt mit $^1/_{10}$ J leichte wolkige Trübung und schwachen Jodoformgeruch. Titration: Vorgelegt 11 ccm $^1/_{10}$ J, zurücktitrirt 10 ccm, Differenz 1 ccm. Wiederholung desselben Versuches: Destillat mit $^1/_{10}$ Jodlösung keine Trübung. Titration für 10 ccm. $^1/_{10}$ Jod, 9,8 zurücktitrirt.

3. Frau Pape, 34 Jahre alt, Atonie mit Gastroptose und Hypersecretion. Morgens nüchtern 1 Teller Mehlsuppe, 1 Stunde später Expression. Acidität 45. Mit Hehner-Seemann keine organischen Säuren. 10 ccm eingedampft und in der üblichen Weise behandelt. Destillat giebt keine Trübung, keinen Jodoformgeruch. Titration: für 10 ccm $^1/_{10}$ J, zurücktitrirt 9,5, Differenz 0,5.

4. Lilienthal, Atonie mit Gastroptose. Im Mageninhalt reichlich freie HCl. Morgens nüchtern Mehlsuppe, nach 1 Stunde Expression, reichlich Inhalt mit freier Salzsäure. Uffelmann negativ. Mit Hehner-Seemann keine organischen Säuren. 20 ccm zur Milchsäurebestimmung eingedampft. Destillat giebt mit $^1/_{10}$ J keine Trübung, keinen Jodoformgeruch. Vorgelegt 10,8 Jod, zurücktitrirt 10,6, Differenz 0,2.

5. Kn., Wäscherin, 35 Jahre alt, Hysterie, Atonie mit Gastroptose. Stets reichlich freie HCl. Morgens nüchtern 1 Teller Mehlsuppe. 1 Stunde nachher ca. 60 ccm exprimirt. HCl 0,12 pCt. Uffelmann graugelb. 10 ccm zur Milchsäurebestimmung eingedampft. Destillat giebt mit $^1/_{10}$ J keine Trübung. Titration für vorgelegte 10 ccm Jod gefunden 9,65.

Auch hier erhalten wir, abgesehen von dem 2. Falle, wo minimale Mengen von Milchsäure gefunden wurden, völlig negative Resultate. Auch zeigt sich, wie die bisherige Lehre, dass bei motorischer Insufficienz Gährungssäuren ein constantes Vorkommniss bilden, mindestens einer grossen Einschränkung bedarf.



c) Dilatation.

Es sind dies Fälle, bei denen ausnahmslos Stagnation mit den bekannten Folgezuständen bestand, und zwar theils mit, theils ohne freie Salzsäure. Davon sind 2 Ectasien durch hochgradige Myasthenie, 3 durch Pylorusstenosen nach Ulcus bedingt, in dem 6. Falle ist eine exacte Diagnose nicht möglich, es besteht wahrscheinlich Sanduhrmagen. Der Einfachheit halber mögen sie zusammen unter der Rubrik Dilatation besprochen sein.

1. Hüttner, 13jähriger Knabe; seit mehreren Jahren bestehende Ectasie ex myasthenia. Stets reichlich freie HCl. Abends Ausspülung, dann 500 g Mehlsuppe, Morgens Expression. Reaction sauer, HCl-Proben sämmtlich positiv. Uffelmann entfärbt. Hehner-Seemann'sche Bestimmung: Gesammt-Acidität 39 pCt. $^1/_{10}$ KHO, nach der Veraschung neutral, demnach keine organischen Säuren. 10 ccm zur Milchsäurebestimmung. Destillat mit $^1/_{10}$ J klar, kein Jodoformgeruch. Vorgelegt 10 ccm $^1/_{10}$ J, zurücktitrirt 9,8, Differenz 0,2 $^1/_{10}$ J. Derselbe Versuch wird nach 8 Tagen wiederholt; Destillat giebt mit $^1/_{10}$ J wiederum kein Jodoform. Titration: Vorgelegt 10,5 ccm $^1/_{10}$ J, zurücktitrirt 10,4, Differenz 0,1.

2. P., Brandmeister, 38 Jahre alt, Pylorusstenose. Stets reichlich Salzsäure. Abends Ausspülung, dann Mehlsuppe. Früh Expression: in dem Rückstand augenscheinlich noch Reste der letzten Mahlzeit. Mageninhalt reagirt sauer, enthält aber heute keine freie Salzsäure. Mit Uffelmann grau. 10 ccm zur Milchsäurebestimmung. Destillat giebt mit $^1/_{10}$ J nach einigem Stehen leichte Opalescenz und Jodoformgeruch (mikroskopisch Jodoformkrystalle!). Titration: für 10 ccm $^1/_{10}$ J, zurücktitrirt 9,2, also für Jodoform 0,8 $^1/_{10}$ J = 0,027 pM. $C_3H_6O_3$.

1. Winter, 29 Jahre alt, Schneider, Pylorusstenose post ulcus. Stets reichlich Salzsäure. Abends Ausspülung, sodann 1 Liter Mehlsuppe, Morgens Expression. Inhalt stark gallig. Reichlich HCl mit allen Proben. Hehner-Seemann-Bestimmung: Gesammt-Acidität 68, organische Säuren 0. 20 ccm werden zur Milchsäurebestimmung verwendet. Destillat giebt mit $^1/_{10}$ J keine Trübung, keinen Jodoformgeruch. Titration für 10,8 ccm 10,6 $^1/_{10}$ J, Differenz 0,2.

4. Wiese, 38 Jahre alt, Pylorusstenose. Stets reichlich Salzsäure. Abends Ausspülung, dann Mehlsuppe. Am nächsten Morgen nüchtern 80 ccm stark saurer Inhalt exprimirt mit reichlich HCl. Hehner-Seemann: Gesammt-Acidität 54, org. Säuren 0. Uffelmann entfärbt. 10 ccm werden zur Milchsäurebestimmung verwendet. Destillat mit $^1/_{10}$ J keine Trübung, kein Jodoformgeruch. Titration: für 10 ccm $^1/_{10}$ J 10,3 $^1/_{10}$ J. Nach 3 Tagen derselbe Versuch. Mit Hehner-Seemann wiederum keine organische Säuren. Destillat mit $^1/_{10}$ J keine Trübung. Titration: für 10,2 ccm $^1/_{10}$ J 10 $^1/_{10}$ zurücktitrirt.

5. K., 42 Jahre alt, Werkführer aus Forst, Potator. Ectasie ex myasthenia. Im Mageninhalt fehlt freie HCl stets, gebundene ist reichlich vorhanden. Abends Ausspülung, dann 1 Teller Mehlsuppe. Morgens nüchtern 60 ccm exprimirt. Reaction fast neutral, Congo- und Resorcinprobe negativ, mit Uffelmann Graufärbung. 10 ccm zur Milchsäurebestimmung. Destillat riecht nicht nach Aldehyd, mit $^1/_{10}$ J keine Trübung, kein Jodoformgeruch. Titration: Vorgelegt 10 ccm, zurücktitrirt 9,7, Differenz 0,3 $^1/_{10}$ J.

6. Schulze, Kaufmann aus S., 49 Jahre alt. Seit 1876 Mageninsufficienz mit Stagnation und dauerndem Fehlen freier Salzsäure, häufig auch Milchsäure (Fleisch-Gährungsmilchsäure?). Am 11. November 1893 Abends gründliche Ausspülung, darauf 1 Liter Mehlsuppe. Morgens nüchtern 15 ccm exprimirt, mit Schleim



vermischt. Reaction neutral. Reichlich Zucker (Trommer'sche Probe). Uffelmann 0. Das Aetherextract giebt mit Uffelmann keine Zeisigfärbung. Zur exacten Milchsäurebestimmung war das Filtrat leider nicht ausreichend.

Es zeigt sich also, dass auch hier, mit einer Ausnahme, niemals Michsäure gefunden wurde. Selbst in dem Falle mit positivem Resultat (Fall 2) handelt es sich um Mengen, die practisch keine Bedeutung haben.

Ueberblicken wir die mitgetheilten Fälle nochmals summarisch, so zeigte sich, dass in 16 Fällen gutartiger Magenaffectionen der verschiedensten Art, mit und ohne Anwesenheit freier Salzsäure, mit und ohne Herabsetzung den motorischen Thätigkeit Milchsäure entweder gänzlich fehlte, oder in minimalen Mengen vorhanden war. Der höchste Milchsäurewerth, der überhaupt beobachtet, wurde bei dem Pat. Br., einem Patienten mit Myasthenie und Descensus ventriculi gefunden und betrug 1 ccm $^1/_{10}$ J auf 10 Mageninhalt, also auf Milchsäureprocente umgerechnet = 0,034 pCt. Ein 2. Versuch bei demselben Individuum ergab keine Milchsäure. In allen anderen Fällen wurden Werthe gefunden, die mehr oder weniger tief unter obiger Grenze lagen. In den überwiegenden Fällen trat überhaupt keine Aldehydreaction mit Jodlösung ein, während die Titration kleine Differenzen zwischen vorgelegter und zurücktitrirter Jodmenge zeigte, die meist innerhalb der gerade hierbei nicht leicht zu vermeidenden Fehlergrenzen fallen. In einer ganzen Anzahl von Einzelversuchen fand zur Controle neben der Milchsäurebestimmung auch eine Bestimmung der gesammten organischen Säuren nach der gerade für diese Zwecke sehr geeigneten Methode von Hehner-Seemann statt: sie fiel in sämmtlichen Fällen negativ aus.

Sehr bemerkenswerth ist der Mangel an Milchsäure bei den Fällen von Dilatation und Salzsäuremangel. In dem Falle 1, 3, 4 bestand freie Salzsäure, in dem Falle 2 war vorübergehend freie Salzsäure vorhanden, in Fall 5 und 6 fehlte sie stets. Nur in Fall 2 wurden einmal geringe Mengen (0,027 pCt.) Milchsäure gefunden, in allen übrigen fehlte sie gänzlich.

Hieraus ergiebt sich, dass trotz Stagnation und trotz Salzsäuremangel Milchsäureproduction bei Kohlenhydrateinführung in den Magen nicht aufzutreten braucht, dass zu deren Bildung demnach noch ein dritter Factor hinzukommen muss.

---

3. Das Vorkommen von Milchsäure bei Magencarcinom.

Den Untersuchungen über das Vorkommen von Milchsäure beim Magencarcinom liegen im Ganzen 24 sichere Fälle zu Grunde. Davon scheiden aber 10 Fälle aus, bei welchen die Uffelmann'sche Reaction nur nach Probefrühstück angewendet wurde. In den restirenden, unten tabellarisch



verzeichneten 14 Fällen wurde die Milchsäure entweder nach der von mir angegebenen Methode qualitativ und quantitativ bestimmt, oder es wurde das Uffelmann'sche Reagens mit allen Cautelen d. h. mit dem Aetherrückstand nach Mehlsuppeneinnahme angestellt, letzteres da, wo die Mageninhaltsmenge für eine exactere Milchsäurebestimmung nicht ausreichte. Von den in Frage kommenden 14 Carcinomen war in 13 Fällen früher oder später ein Tumor nachweisbar, in einem Falle (Weidlich, s. Tabelle) fehlte ein solcher bis zum Tode des Patienten. Unter den 13 Fällen wurde viermal von Herrn Geh.-Rath Hahn die Gastroenterotomie gemacht, in diesen 4 Fällen (Lechner, Scheithauer, Waldow, Müller) konnte also die Diagnose intra vitam bestätigt werden.[1]) Die übrigen Patienten sind unter den üblichen Erscheinungen des Magencarcinoms zu Grunde gegangen.

Was den Sitz der Carcinome betrifft, so wurde der Tumor achtmal an der kleinen Curvatur, viermal am Pylorus, einmal am Fundus gefunden, wobei zu bemerken ist, dass eine derartige Localisirung insofern etwas Willkürliches hat, als gelegentlich der Ausläufer des Carcinoms (z. B. von der kleinen Curvatur nach dem Pylorus) als dessen Ursprungsstätte angesehen wird.

Nach meinen Erfahrungen an einem nicht geringen Material von Magencarcinomen und zwar, worauf ich besonderen Werth lege, in deren früheren Stadien sind die Carcinome der kleinen Curvatur die überwiegend häufigeren, und wenn die Statistiken denselben erst den zweiten oder dritten Platz in der Häufigkeitsskala einräumen, so geschieht dies, weil die Nekropsie uns in vielen Fällen kein richtiges Bild mehr von dem Beginn der malignen Erkrankung liefert. Ich kann mich hierbei auf die grosse Autorität von Oscar Israel[2]) berufen, der noch vor Kurzem darauf hinwies, dass es ihm auf Grund mehrfacher Erfahrungen schiene, als ob die malignen Geschwülste des Magens nicht von den Ostien auszugehen pflegten, sondern dort ihre Begrenzung finden.

Zur Klarstellung dieses, besonders für die Magenchirurgie wichtigen Momentes bedarf es eines umfassenderen Materials, als es mir zur Verfügung steht, und es ist eine wissenschaftlich und practisch gleich wichtige Aufgabe der Klinik, diesem Gegenstande erneute Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Das meinen Untersuchungen zu Grunde liegende Material ist noch nach einer anderen Richtung hin von Interesse. Es fanden sich nämlich in 11 unter den 14 Fällen, also auch da, wo der Tumor an der kleinen

1) Von diesen Gastroenterostomirten lebt z. Z. einer (Waldow) und befindet sich, wie er mir vor Kurzem mittheilte, bis auf geringe Klagen wohl.

2) O. Israel, Ueber die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berliner klin. Wochenschrift. 1890. No. 29.



Curvatur sass, eine hochgradige motorische Insufficienz **mit Stagnation**[1]) und ohne die physikalischen Zeichen einer Dilatation.

Es ist hier nicht der Ort, den Begriff Dilatation, über den selbst bei den Fachautoren noch vielfach Unklarheit herrscht, zu präcisiren — es kommt mir hier nur darauf an, wieder einmal auf die Incongruenz des physikalischen Befundes mit der Functionsleistung des Magens hinzuweisen, wie dies schon seit Langem von Naunyn, Schreiber, Jaworski, in jüngster Zeit von Riegel, mir u. A. geschehen ist.

In der Mehrzahl der Fälle gutartiger Ectasie decken sich allerdings der physikalische Befund und das Ergebniss der Motionsprüfung, wenn auch überraschende Ausnahmen keineswegs selten vorkommen: beim Carcinom der kleinen Curvatur ist das Missverhältniss zwischen Functionsleitung und Magengrösse nach meinen Erfahrungen die Regel. Die Erklärung für dieses, soweit mir bekannt, nirgends beschriebene Zeichen ist wohl darin zu suchen, dass die krebsig infiltrirte und entzündlich geschwellte Musculatur dem dehnenden Druck der stauenden Contenta lange Zeit hindurch einen energischen Widerstand entgegensetzt.

In jedem Falle scheint mir das eminent häufige Vorkommniss ausgesprochener Stagnation bei normaler Magengrösse neben den übrigen klinischen Zeichen ein sehr beachtenswerthes Symptom des Magencarcinoms zu sein, um so mehr, als es schon sehr früh, meist schon, bevor ein palpabler Tumor vorliegt, zu constatiren ist.

Diese Thatsache weist uns darauf hin, behufs Prüfung auf Milchsäure, die Probemehlsuppe nicht bei nüchternem Magen zu verabreichen, sondern in analoger Weise wie dies früher (S. 295) bei der gutartigen Dilatation beschrieben ist, Abends nach sorgfältiger Ausspülung. Zur Prüfung ist dann der morgendliche Mehlsuppenrückstand zu verwenden. Eine Ausnahme würde dieser Modus nur da erfahren, wo nachweislich der Magen am Morgen stets leer gefunden wird.

Im Folgenden sind nun die Ergebnisse der Milchsäureprüfung bei den 14 Fällen der Uebersichtlichkeit halber tabellarisch zusammengestellt: in einer grösseren Zahl ist gleichzeitig an der Hand der Hehner-Seemann'schen (Braun'schen) Methode der Gehalt an organischen Säuren ermittelt, wodurch die Ergebnisse der directen Milchsäureprüfung eine gewisse Controle erfahren.

(Die hierhergehörige Tabelle s. auf S. 299.)

Wir ersehen aus der Tabelle, dass, mit einer Ausnahme, nach Mehlkleisterdarreichung bei Magencarcinom, stets ansehnliche Milchsäureproduction stattfindet, und zwar betrug der niedrigste Werth, 1,22 pM.,

1) Ich verstehe unter Stagnation einen Zustand von Mageninsufficienz, bei welchem der Magen überhaupt nicht, besonders nicht im nüchternen Zustande des Kranken, von Speisen leer gefunden wird.



Nummer.	Namen.	Geschlecht.	Alter Jahre.	Sitz der Geschwulst.	Freie Salzsäure.	Milchsäure-reaction nach Uffelmann.	Nach meinem Verfahren in pM.	Organische Säuren n. Hehner-Seemann in pM.
1.	Waldow	Mann	45	Curv. min.	0	+	1,3	0,9
	"	"	"	"	0	+	1,5	—
2.	Sommer	"	38	dito	0	+	2,89	2,16
	"	"	"	"	0	+	1,9	—
3.	Woidschichowski	"	55	dito	0	+	3,82	—
	"	"	"	"	0	+	3,45	—
4.	Köhler	"	51	dito	0	+	2,8	—
	"	"	"	"	0	+	3,65	1,62
5.	Müller	Frau	51	Pylorus	0	+	1,22	0,9
	"	"	"	"	0	+	1,4 [1])	—
6.	Schwann	"	48	Curv. min.	0	+	3,08	
7.	Scheithauer	Mann	47	Pylorus	0	+	—	—
8.	Lechner	"	34	dito	0	+	2,8	2,2
9.	Eim	Frau	40	Curv. min.	0	+	—	
10.	Brockmann	"	52	Pylorus	0	+	1,5	1,62
11.	Heisig	"	33	Curv. min.	0	+	2,3	1,8
12.	Kühne	Mann	55	dito	0	+	—	—
13.	Conrad [2])	"	40	Fundus	0	—	—	—
14.	Weidlich	"	52	?	0	anfangs negativ, später wiederholt +	— [3])	—

1) Der Werth ist zu niedrig, da im Aetherrückstand sich noch Milchsäure fand.
2) Bei diesem Patienten bestand Incontinentia pylori: es gelang nur mit Mühe kurz nach der Ingestion geringe Reste der Mehlsuppe zu exprimiren.
3) Wegen zu geringen Materials — es bestand keine Stagnation — nicht bestimmt.

während der höchste 3,82, also fast 4 pM. betrug. Man könnte geneigt sein, die abnorm hohen Milchsäurewerthe einfach auf das lange Verweilen im Mageninhalt zu beziehen, zumal bei Fehlen freier Salzsäure, wenn nicht die Erfahrungen bei den gutartigen Fällen von Ectasie (s. S. 295 u. 296), bei denen ganz analoge chemische Verhältnisse bestanden, dagegen sprächen. Andererseits zeigt die allerdings isolirte Beobachtung bei dem Falle Weidlich (Fall 14 der Tabelle) dass auch ohne Concurrenz mit Stagnation Milchsäureproduction stattfindet. Unter den verschiedenen Bedingungen, die hierbei mitsprechen, muss jedenfalls die Krebsgeschwulst eine Hauptrolle spielen. Ein Urtheil darüber abzugeben, welcher Art dieselbe ist, erscheint mir verfrüht: hier müssen zukünftige Studien einsetzen.

In der obigen Tabelle findet sich ein Fall (No. 13, Conrad) wo zweifellos eine maligne Magengeschwulst bestand, freie Salzsäure fehlte und doch niemals Milchsäure gefunden wurde; diesem Fall würde sich ein zweiter, früher beobachteter anschliessen, bei dem das gleiche Verhalten beobachtet wurde.



4. Die diagnostische Bedeutung des Milchsäurebefundes bei Magencarcinom.

Wenn wir den diagnostischen Werth des Milchsäurebefundes gebührend würdigen wollen, ist es nothwendig, einen Blick auf unser bisheriges Rüstzeug für die Diagnose Magencarcinom zu werfen. Es kommt hierbei in erster Reihe der Tumor in Betracht. Kann man einen Tumor als zweifellos dem Magen angehörend feststellen, so lautet der herrschende diagnostische Satz, so ist mit verschwindenden Ausnahmen (gutartige Verdickungen, Polypen, Pylorushypertrophie, Gastrolithen u. A.) die Diagnose gemacht. Neben dem Tumor bildet ferner der — allerdings seltene — Befund von Krebselementen im Mageninhalt oder Erbrochenen ein unanfechtbares diagnostisches Kriterium.

Die Schwierigkeit der Diagnose beginnt aber sofort, sobald entweder ein nicht genau localisirbarer Tumor vorhanden ist, oder sobald überhaupt ein Tumor fehlt, sei es, dass er durch andere Organe (namentlich die Leber) verdeckt wird, oder dass er wegen zu grosser Kleinheit sich dem palpirenden Finger entzieht.

Offenbar liegt der diagnostische Schwerpunkt in dem letztgenannten Moment. Nur bei frühzeitiger Diagnose Carcinom ist — wenn überhaupt — ein chirurgischer Heilerfolg zu erwarten. Warten wir erst bis zur Entwickelung des Tumors, dann hat die Krankheitsdiagnose wohl einen wissenschaftlichen, aber keinen practischen Werth mehr: dem Kranken ist nicht mehr zu helfen. Unsere Bemühungen müssen darauf hinauslaufen, den Fall zu einer Zeit dem Operateur zu überliefern, wo der Tumor sich zu entwickeln beginnt, jedenfalls aber noch keine Metastasen vorliegen.

Unser bestes Kriterium für die Diagnose Carcinom ohne Tumor bestand nun, abgesehen von der nicht zu unterschätzenden, aber ohne Tumor schwer verwerthbaren Cachexie, bisher in der bekannten van der Velden'schen Entdeckung des Salzsäuremangels. So werthvoll das Zeichen auch sein mag, so ist es doch nichts weniger als ein specifisches, nur dem Carcinom zukommendes. Schon a priori ist einleuchtend, dass der Salzsäuremangel nichts anderes als der Ausdruck für das Versiegen der normalen Secretionskräfte ist. Wo immer eine schwere Alteration des Gesammtorganismus in Verbindung mit Verdauungsstörungen Statt hat, leidet die Abscheidung der Drüsenproducte Noth. Ich führe als Beispiel an: die Lungentuberculose, die amyloide Degeneration, die Nephritis, Herzfehler im Stadium der Compensationsstörung, Leberkrankheiten, ohne damit die nosologischen Möglichkeiten zu erschöpfen. Dass directe, aber im Uebrigen gutartige entzündliche Processe der Magenwand mit Schwund der Drüsensecrete einhergehen, ist allgemein bekannt. Sind



nun mit dem Salzsäuremangel die durchaus nicht charakteristischen dyspeptischen Störungen und eine auffallende Gewichtsabnahme verbunden, so beginnt die Verlegenheit des Diagnostikers.

Durch den von mir erhobenen Milchsäurebefund, als ein überwiegend häufiges Vorkommniss bei Magencarcinom, besitzen wir nunmehr ein specifisches Zeichen: es kommt, so weit meine Erfahrungen mich gelehrt haben, bei keiner anderen Magenaffection in irgend wie vergleichbarem Maasse vor. Es ist ferner zweifellos ein Frühsymptom bei Magencarcinom. So konnte ich es in 4 der in der Tabelle verzeichneten Fälle zu einer Zeit finden, wo von einem der palpirenden Hand zugänglichen Tumor sicherlich keine Rede war. Zeigen weitere Erfahrungen, dass das erste Auftreten von Milchsäure schon der beginnenden Krebsentwickelung zukommt, so läge hierin mit Rücksicht auf den chirurgischen Eingriff ein unschätzbarer Gewinn für den Kranken. Dass thatsächlich ein ganz jähes Hereinbrechen der Milchsäurebildung stattfinden kann, beweist ein interessanter, vor Kurzem von Dr. Robert Koch[1]) in Dorpat publicirter Fall, bei dem zuerst zweifellos ein Ulcus ventriculi mit positivem Salzsäurebefund bestand. Plötzlich änderte sich das Krankheitsbild dahin, dass die Salzsäurereaction schwand und einer von Woche zu Woche sich steigernden deutlichen Michsäurereaction Platz machte. Ein Tumor war nicht nachweisbar. Bald darauf starb die Patientin, und die Section ergab ein Carcinom des Magens auf der Basis eines Ulcus am Pylorus. In einem derartigen Falle würde die Operation, rechtzeitig angestellt, zweifellos von Erfolg gewesen sein.

Diagnostisch von Bedeutung ist, wie ich bereits in meinen früheren kurzen Publicationen betont habe, nur der positive Milchsäurebefund, der negative spricht, gleichgültig ob eine Neubildung am Magen vorliegt oder nicht, keineswegs mit Sicherheit gegen Magencarcinom. Es wird Aufgabe weiterer Forschung sein müssen, die Häufigkeit der negativen gegenüber den positiven Befunden festzustellen.

Von dieser Einschränkung abgesehen, dürfte die Diagnose Magencarcinom auf Grund des Milchsäurebefundes, sowie des Nachweises von Mageninhaltsstauung bei normalen Magengrenzen überhaupt an Sicherheit und Zuverlässigkeit gewinnen. Sodann dürften wir dem, besonders von chirurgischer Seite an die innere Klinik seit Langem erhobenen Postulat der Frühdiagnose des Magencarcinoms ein gut Stück näher gerückt sein.

1) Robert Koch, Ueber das Carcinoma ventriculi ex ulcere rotundo. St. Petersburger med. Wochenschrift. 1893. No. 43.



Nachschrift.

Seit der Absendung dieser Arbeit an die Redaction der Zeitschrift für klinische Medicin habe ich Gelegenheit gehabt, noch weitere 5 Fälle von Magencarcinom, darunter einen mit fehlendem, zwei mit undeutlich und zwei mit sicher nachweisbarem Tumor längere Zeit zu beobachten. Davon sind zwei gestorben, (einer nach Gastroenterostomie, einer an Marasmus) drei leben. Von diesen letzteren ist in einem Falle durch die Probe-Laparotomie die Diagnose bestätigt. In allen diesen Fällen bestand starke Stagnation und ausgesprochene Milchsäureproduction. Die quantitative Bestimmung nach meiner Methode ergab Werthe zwischen 2,5—3,8 pM. $C_3H_6O_3$.



XIV.

(Aus dem Thierphysiol. Laboratorium der Königl. Landwirthschaftlichen Hochschule.)

Der Einfluss der Massage auf den Stoffwechsel des gesunden Menschen.

Von

Dr. Bernhard Bendix in Berlin,

Assistent an der Königl. Universitäts-Poliklinik für orthopäd. Chirurgie.

Erst in den letzten Decennien haben die Aerzte versucht, das grosse Gebiet der Massage, das im Mittelalter Laien und Kurpfuscher an sich gerissen hatten, wiederzugewinnen und den geheimnissvollen Schleier, den jene mit Bedacht darüber gebreitet, zu lüften.

Dieser Wechsel vollzog und vollzieht sich auch heute noch aus naheliegenden Gründen recht allmälig.

Einen kräftigen Anstoss gab in den sechziger Jahren Mezger in Amsterdam, der hervorragende Leiter grosser Kliniken für die bis dahin wenig beachtete Behandlungsmethode interessirte und durch seine glänzenden Erfolge und das Eintreten dieser Männer in Schrift und That einen fördernden Einfluss auf die Stellung der Massage in der medicinischen Welt ausübte.

Bald fanden sich Chirurgen, wie Langenbeck und Billroth, welche auf die Bedeutung der Massage hinwiesen, und Bergmann, Volkmann, Hueter, Esmarch, Gussenbauer u. A. liessen sie in ihren Instituten anwenden.

Bei der fortschreitenden Beachtung, die man der practischen Ausübung der Mechanotherapie schenkte, lag es nahe, dass man versuchte, auf wissenschaftlicher Grundlage den Wirkungen der Massage nachzuforschen und ihre physiologischen Effecte genau zu studiren. Um nur einige Autoren, die sich durch wissenschaftiche Arbeiten hervorgethan haben, zu nennen, erinnere ich an die physiologischen Studien und Ergebnisse von v. Mosengeil, Zabludowski, Reibmayr, Bum, Kleen, Höffinger u. A.

Auf einem Gebiete indessen haben die experimentellen Versuche trotz einer ganzen Reihe von Arbeiten noch immer nicht zu einem be-



friedigenden und bestimmten Abschluss geführt, nämlich in den Untersuchungen über den Einfluss der Massage auf den Stoffwechsel.

Der Grund, weshalb die bis heute über dieses Thema gemachten Studien noch kein abschliessendes Urtheil zulassen, ist zum Theil darin zu suchen, dass die Experimente nicht durchweg den Ansprüchen genügen, die man an exacte Stoffwechseluntersuchungen stellen darf, zum Theil darin, dass verabsäumt wurde, an jedem Tage und durch alle Perioden hindurch ein und dieselbe gleichmässige Nahrung zu verabreichen, ferner auch für diese Zwecke nur selten eine analytisch sichere Methode gewählt wurde.

Ich will die hierher gehörenden Arbeiten, denen sich auch ein sehr gewissenhaft ausgeführtes Thierexperiment von Bum anreiht, in chronologischer Reihenfolge kurz durchgehen, um dann zu meinen Versuchen zu kommen.

Zabludowski[1]) hat sich, wie ich bei der Durchsicht der Literatur finde, zuerst mit der Frage des Einflusses der Massage auf den Stoffwechsel beschäftigt.

Derselbe experimentirte an drei Personen, die seiner Angabe nach unter gleichen Lebensbedingungen (Wohnung, Beschäftigung und Ernährung) gehalten wurden und ins Stickstoffgleichgewicht gebracht waren. Für letzteres vermissen wir die analytischen Beläge, ebenso eine Notiz, wie er die gleichmässige Erährung bewirkt hat.

Der Uebersichtlichkeit und des leichteren Vergleiches wegen stelle ich, was Zabludowski nicht gethan, die Mittelwerthe der einzelnen Perioden tabellarisch zusammen.

	I.	II.	III.
		Harnmenge:	
Vor der Massage . .	974,4	1734	1810
Während der Massage	1085,5 + 111,1	1719 — 15	1772 — 38
Nach der Massage .	1094,4 + 8,9	1685 — 34	1743 — 29
		Ausgeschiedene N-Menge:	
Vor der Massage . .	10,29	9,58	8,31
Während der Massage	10,57 + 0,28	8,60 — 0,98	8,37 + 0,06
Nach der Massage .	9,99 — 0,58	9,89 + 1,29	8,68 + 0,31

Zabludowski fand demnach, wenn wir einen Blick auf die beigefügte Tabelle werfen, bei Versuchsobject I. und III. als Erfolg der Massage eine ganz geringe N-Zunahme, bei II. eine ziemliche N-Abnahme, bei I. eine gesteigerte, bei II. und III. eine verminderte Harnsecretion. Diese Resultate sind nicht gleichförmig genug, als dass sich daraus ein bestimmter Schluss ziehen liesse.

1) J. Zabludowski, Die Bedeutung der Massage für die Chirurgie und deren physiologische Grundlagen. Archiv für klin. Chirurgie. XXIX. Bd. 1883. S. 653.



Gopadse[1]), dessen Arbeit mir nur im Referat vorliegt, das leider keine genauen Zahlenangaben giebt, stellt den N-Gehalt der eingeführten Nahrung fest, untersucht den Urin und die Faeces und findet den Stickstoffwechsel durch die Massage um 1—4 pCt. vergrössert. Es liegt auf der Hand, insofern das Referat der Arbeit entspricht, dass so geringe Differenzen zwischen Ruhe- und Massageperioden in das Bereich der Fehlergrenze fallen.

Im Jahre 1887 veröffentlichte Hirschberg[2]) eine Arbeit, deren zweiter Theil, in dem er Mittheilungen über den Einfluss der Massage auf die Diurese macht, hier besonders interessirt. Als Effect der Massage nämlich findet er von Tag zu Tag gradweises Ansteigen der Harnmenge, dieselbe vermehrt sich innerhalb drei bis sechs Tagen bis auf das Doppelte, um dann in den Tagen der Pause allmälig wieder bis auf das Quantum der Vortage zurückzugehen.

Zur Orientirung führe ich einige der von Hirschberg mitgetheilten Zahlen an.

	Diurese der	
Vortage:	Massage:	Nachtage:
1000. 800. 900. 1200. 1100.	1500. 1250. 1300. 1800. 1600. 2000.	1100. 1100. 1200. 1000. 800.
1300. 1800. 1500.	2000. 2300. 2000. 1800. 2500.	1500. 1300. 1200. 1300.
1800. 2000. 1500.	2500. 2400. 2400.	—
1000. 1200. 1200.	2400. 2000. 1800.	—
2500. 2000. 1800. 2500. 2000.	4500. 5000. 3500. 4500. 4000. 5000.	4500. 4300. 3000. 3000. 2800.

Die Gründe für diese Vermehrung der Harnmenge durch die Bauchmassage glaubt Hirschberg in der Reizung des Plexus splanchnicus suchen zu müssen. „Les manipulations mécaniques portées sur les organes abdominaux excitent les nerfs splanchniques, modifient l'afflux du sang aux reins et produisent ainsi une sécrétion d'urine plus abondante.“

Diese in den angeführten Worten Hirschberg's ausgesprochene Ansicht ist irrig, da uns die Physiologie der Niere lehrt (Cl. Bernard, Eckhard), dass eine Reizung des Nervus splanchnicus (vasomotorischer Nierennerv) eine Verengerung der kleinen Nierenarterien und damit ein Herabsinken der Harnausscheidung bewirkt; dagegen entsteht bekanntlich nach Durchschneidung des N. splanchnicus für einige Stunden eine mässige Polyurie.

1) J. Gopadse, Einfluss der Massage auf den Stickstoffwechsel und die Assimilation des Stickstoffs der Nahrung. Dissertation. St. Petersburg 1886 (russisch). Ref. Jahresbericht über die Fortschritte der Thier-Chemie von R. Maly. XVI. Bd. 1886. S. 411.

2) Rubens Hirschberg (Odessa), Massage de l'abdomen. Étude physiologique et thérapeutique. Bulletin général de thérapeutique. 1887. Sept. 30. p. 241.



Von Werth können die Untersuchungen Hirschberg's über die Massage nicht sein, da er keine genauen Angaben über die täglich aufgenommenen Flüssigkeitsmengen macht, von denen natürlich die ausgeschiedenen Mengen bis zu einem gewissen Grade abhängig sind. Stickstoffbestimmungen hat er anzustellen unterlassen.

Keller[1]) machte an sich selbst einen achttägigen Versuch (3 Vor-, 3 Massage-, 2 Nachtage) mittelst einer Nahrung, die pro die dem Gewicht und den Stoffen nach gleichmässig zusammengesetzt, deren N-Gehalt aber nicht bestimmt war. Die Resultate dieser sonst sehr gewissenhaften Arbeit sind, was die Diurese anbetrifft, negativ zu nennen; denn das Harnvolumen vergrösserte sich durch die Massage nicht, es wurde sogar im Mittel geringer, dagegen ging die N-Ausscheidung von 20,9 (es ist nur ein Vortag bestimmt, indessen befand Keller sich von einem Versuch, der diesem vorherging, noch in vollständigem Stoffwechselgleichgewicht) während der Massage auf 22,0, um in der Nachperiode auf 21,05 zu fallen.

Keller's Versuch.

		Urinmenge:		Stickstoff:	
Vortage	1.	1530	Mittel 1401		
	2.	1421			
	3.	1253		20,9	Mittel 20,9
Massage	4.	1220	Mittel 1326	22,1	Mittel 22,0
	5.	1416		22,5	
	6.	1342		21,7	
Nachtage	7.	1633	Mittel 1488	21,3	Mittel 21,05
	8.	1343		20,8	

In demselben Jahre wie Keller veröffentlichte auch Bum[2]) seine durch das Experiment am Hunde gewonnenen Resultate. In dieser Studie, die sich durch Klarheit der Darstellung und Exactheit der Versuche auszeichnet, erbrachte Bum den Beweis dafür, dass bei curarisirten Thieren die Harnsecretion durch Massage gesteigert wird. Die harnerregende Wirkung wird, wie der Autor anführt, durch Stoffe hervorgerufen, die durch die Massage aus der Musculatur herausgepresst, in die Venenbahnen befördert werden und so in den allgemeinen Kreislauf gelangen.

Nach dem Vorgang von Godpadse stellten Polubinski[3]) und

1) H. Keller (Rheinfelden), Ueber den Einfluss der Massage auf den Stoffwechsel des gesunden Menschen. Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. XIX. Jahrgang. 1889. No. 13. S. 393—397.

2) Anton Bum (Wien), Ueber den Einfluss der Massage auf die Harnsecretion. Zeitschrift für klin. Medicin. 15. Bd. 1889. S. 248—276.

3) A. A. Polubinski, Wirkung der Bauch- und Lendenmassage auf die Urinsecretion. St. Petersburg 1889. No. 22. Ref. von Hirschberg im Bull. général de thérapeutique. 1889. October. No. 38. S. 331.

Kijanowski[1]) in Russland Untersuchungen über die Wirkungen der Bauchmassage auf den Stoffwechsel an. Die Arbeit von Kijanowski war mir leider nicht zugänglich. Polubinski machte seine Versuche an 10 Personen, die unter dieselben Nahrungsbedingungen gesetzt waren.

Er fand bei allen vermehrte Harnabsonderung, die Harnstoffmenge dagegen einige Male vermehrt, andere Male verwindert.

Eine Analyse der Nahrung und Gewichtsbestimmungen finde ich nicht angegeben, Fäcesuntersuchungen fehlen.

Im Jahre 1890 konnte Le Marinel[2]) durch seine Thierexperimente die Ergebnisse Bum's bestätigen. Er stellte nämlich fest, dass durch Massage der hinteren Extremitäten von curarisirten Thieren, denen „um die Schwankungen des Blutdrucks aus den Berechnungen auszuschliessen" (?) die Vagi durchschnitten waren, die Urinsecretion beträchtlich vermehrt wurde.

Endlich ist noch über eine Untersuchung am Menschen zu berichten, die von dem schon oben citirten A. Bum[3]) ausgeführt worden ist. Er experimentirte an einem männlichen und einem weiblichen Individuum, die er täglich einer allgemeinen Körpermassage unterzog. Jeder der beiden Versnche währte 20 Tage.

Nach den Angaben Bum's war zwar die Diät während dieser Zeit genau geregelt, in welcher Weise jedoch, wie gross die Tagesportionen, wie die Zusammensetzung und der N-Gehalt derselben waren, darüber erfahren wir nicht das mindeste. Die zugeführte Flüssigkeit ist sehr zusammengesetzt (Suppe, Sauce, Kaffee, Thee, Wein, Milch), auch hält sie sich in dem zweiten Falle innerhalb weiter Grenzen, da sie vom 9. Versuchstage an von 5800 auf 1900 ccm herabgedrückt wird.

Analog seinen Thierversuchen fand Bum in beiden Fällen eine gesteigerte Diurese. Die Harnstoffausscheidung verhielt sich bei beiden Versuchspersonen nicht gleich; bei der Frau stieg die Menge in den beiden ersten Massagetagen an, um am dritten wieder zu fallen, in der dritten Massageperiode sank sie von vornherein ganz beträchtlich. Bei dem Manne dagegen trat erst am dritten Massagetage eine Steigerung der Harnstoffausscheidung ein. Zur besseren Illustration mögen die beigefügten Tabellen dienen. Bum selbst giebt zu, dass bei der grossen Verschiedenheit der Ergebnisse ein Schluss nicht zu ziehen ist. Und es dürfte in der That schwer möglich sein, für diese innerhalb so weiter Grenzen liegenden Harnstoffwerthe ein Verständniss zu finden.

1) Kijanowski (Boris), Einfluss der Bauchmassage auf die Assimilation von Stickstoff und Fett der Nahrung und auf den Stickstoff-Stoffwechsel beim Gesunden. Dissertation. Petersburg 1889.

2) Le Marinel, De l'action du massage sur la sécrétion urinaire. Annales de médecine et de chirurgie publiées par le cercle d'études médicales de Bruxelles. 1890. Ref. H. Frank, Centralblatt für Chirurgie. 1891. No. 38.

3) Anton Bum, Zur physiologischen Wirkung der Massage auf den Stoffwechsel. Wiener med. Presse. 1893. No. 1.



Tabelle zu

	Vorperiode. 28. Juli bis 4. August.	Massage 5. VIII.	6. VIII.	7. VIII.
Harnmenge	1300—800	1100	1300	1800
Pro die ausgeschiedene Harnstoffmenge („auf die gesammte Tagesmenge berechnet," Bum)	3. August 5,9 (!)	10,9	14,14	10,94

Tabelle zu

	Vorperiode. 28. Juli bis 30. Juli.	Massage 31. VII.	1. VIII.	2. VIII.	3. VIII.	4. VIII.	5. VIII.	6. VIII.
Harnmenge	2000—2400	2450	2550	3250	3350	3450	2150	2350
Harnstoff	—	—	—	—	16,99	16,5	23,65	24,15

Der vorstehende Bericht insgesammt lässt erkennen, dass in Bezug auf den physiologischen Effect, den die Massage auf den Eiweissstoffwechsel hat, sichere Resultate sich noch nicht haben erzielen lassen.

Insofern war es interessant, durch neue Versuchsreihen diesen Punkt eventuell einer Erledigung entgegenzuführen.

Jedoch bevor ich mich an die sehr mühevollen und zeitraubenden Untersuchungen heranwagte, forschte ich nach den Gründen, warum es meinen Vorarbeitern und unter ihnen einigen selbst bei anerkennenswerther Sorgfalt nicht gelungen war, sichere Ergebnisse zu erzielen.

Von vielen kleinen Unregelmässigkeiten abgesehen, erschien mir bei fast allen Forschern die Fehlerquelle in dem einen oder dem anderen der folgenden wichtigen Punkte zu liegen. Entweder war die Nahrung nicht genau genug geregelt, oder wo die Diät bestimmt vorgeschrieben war, unterlag die verabreichte Flüssigkeitsmenge grossen Schwankungen; ferner dürfte in Bezug auf die Harnanalyse von einzelnen Beobachtern den hierin zu stellenden Anforderungen nicht Genüge geschehen sein. Und insbesondere scheint mir kaum in einer Untersuchung auf den wichtigen Umstand Werth gelegt zu sein, dass mit der Massage nicht eher zu beginnen ist, als bis der Körper sich auf gleichmässige N-Ausscheidung eingestellt hat.

Es liegt auf der Hand, dass nur solche Versuche, in denen alle diese Momente genügend berücksichtigt worden sind, von Werth sein können.



Bum's Versuch I.

Pause.	Massage.			Pause.	Massage.		Nachperiode.	
8. VIII.	9. VIII.	10. VIII.	11. VIII.	12. VIII.	13. VIII.	14. VIII.	15. VIII.	16. VIII.
1100	1200	1250	1550	950	1650	1950	1150	1150
12,43	18,4	19,2	19,5	13,5	12,07	—	—	9,57

Bum's Versuch II.

Pause.			Massage.			Nachperiode.			
7. VIII.	8. VIII.	9. VIII.	10. VIII.	11. VIII.	12. VIII.	13. VIII.	14. VIII.	15. VIII.	16. VIII.
2550	2350	2350	2650	3250	3150	2850	2550	2550	2850
30	15,87	11,33	15,75	14,84	27,28	30,8	—	—	19,6

Bei meinen Versuchen suchte ich daher diesen Fehlerquellen aus dem Wege zu gehen. Es kam mir darauf an, in den beiden ersten Versuchen zwei Punkte festzustellen:

1. den Einfluss der Massage auf die Diurese und
2. „ „ „ „ auf den Eiweissstoffwechsel.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf drei Versuchsindividuen, auf zwei Erwachsene, einen Mann und eine Frau, und auf ein Kind; bei den beiden ersten untersuchte ich blos den Urin, bei dem letzteren auch die Fäces. Für alle drei Versuche machte ich es mir zum Princip, eine möglichst einfach zusammengesetzte Nahrung zu reichen, die aber zugleich das Nahrungsbedürfniss vollkommen befriedigte.

Die Menge der Nahrung war zu diesem Zwecke nach dem Körpergewicht des betreffenden Individuums berechnet und eingerichtet. Um aber auch ganz sicher zu gehen, dass die Tagesportionen weder zu reichlich noch zu gering für die Lebensgewohnheiten des Betreffenden bemessen waren, noch auch die verabreichte Kost irgend welche Verdauungsstörungen verursachte, stellte ich dem Beginn des eigentlichen Versuchs erst einige Probeversuchstage mit der bestimmten Nahrung voran (in den Tabellen nicht aufgeführt), um zu controliren, ob das Versuchsobject die Nahrung verträgt und das Körpergewicht desselben nicht abnimmt.

Ich komme nun zu den einzelnen Versuchen und bespreche die beiden ersten Fälle, deren Kost stofflich beinahe gleich zusammengesetzt war,



gemeinsam. Nachdem ich mir bei jedem von ihnen durch einige Probetage mit der Nahrung, die ich Willens war während des Versuchs zu verabreichen, die Gewissheit verschafft hatte, dass sie ausreichend und dem Allgemeinbefinden dienlich war, bereitete ich mir dieselbe, die aus Fleisch, Butter, Reis und Brot bestand, soweit es anging, für den ganzen Versuch vor.

Zu diesem Zweck kaufte ich eine für die ganze Zeit ausreichende Menge feingewiegten Rinderfleisches ein, mischte es gleichmässig durcheinander und entnahm davon Stichproben zur Stickstoff- und Fettbestimmung. Dann theilte ich die Gesammtmenge in so viele dem Gewicht nach gleiche Portionen, als der Versuch Tage haben sollte (zugleich noch für ca. 6—8 Tage zur Reserve, da es sich bei manchen unvorhergesehenen Zwischenfällen nicht mit Bestimmtheit sagen lässt, wieviel Tage der Versuch andauern wird, ob nicht auch einmal eine Portion verdirbt etc.) und conservirte dieselben nach mehrfachem Sterilisiren in gut verschlossenen Glasbüchsen.

Den Butterbedarf deckte ich nur auf 6—8 Tage, da ich dieselbe nicht länger auf Eis frisch erhalten konnte, nach Verbrauch wurde ein neues Quantum von demselben Händler geliefert.

Die Weissbrode, deren Stickstoffgehalt aus Stichproben von dem Gebäck verschiedener Tage bestimmt war, wurden täglich von demselben Bäcker beschafft.

Bei dem Durchsprechen des einzelnen Falles werde ich die Mengen der verabreichten Nahrung und ihre genaue Zusammensetzung tabellarisch anfügen. Die Flüssigkeiten waren gleichfalls an jedem Versuchstage der Menge und der Zusammensetzung nach dieselben.

Die Mahlzeiten wurden um 9, um 1 (Hauptmahlzeit), um 4 und um 7 Uhr eingenommen.

Um sicher zu gehen, dass die Individuen weder von der Nahrung etwas übrig liessen noch auch ausserdem etwas zu sich nahmen, befanden sich dieselben in meiner Wohnung unter strenger Clausur.

Die Massage, die ich zum Theil selbst ausführte, zum Theil unter meiner Controle von einem technisch geschulten Masseur ausüben liess, bestand in Streichungen, Knetungen und Klopfungen des ganzen Körpers in Verbindung mit Bauchmassage. Die Sitzung dauerte dreiviertel Stunden, jedesmal Nachmittags nach der Hauptmahlzeit. An die Massage schlossen sich noch active, passive und Widerstandsbewegungen an.

Jeder Versuchstag reicht von 8 Uhr Morgens des einen bis 8 Uhr Morgens des nächsten Tages.

Von dem in einem grossen Gefässe gesammelten vierundzwanzigstündigen Urin wird zunächst das Volumen festgestellt, dann dasselbe auf ein rundes Volumen von 2000 (oder 500) ccm aufgefüllt, davon nach tüchtigem Umschütteln ein aliquoter Theil 10 resp. 5 ccm abgenommen



und darin der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Zur Sicherheit werden stets Doppelbestimmungen gemacht und nur, wenn dieselben nahe aneinanderliegende Werthe ergeben, für richtig befunden, im anderen Falle wird nochmals eine neue Untersuchung angestellt.

Abgesehen von den Versuchsprobetagen zerfällt jeder Versuch in drei Perioden, der Vortage — der Massagetage — und der Nachtage. Die Vortage schloss ich nicht eher ab, ehe nicht möglichst Stickstoffgleichgewicht vorhanden war, die Massageperiode dehnte ich so lange aus, bis die Werthe annähernd constant waren, und die Nachperiode beendete ich nicht früher, bis die gefundenen Werthe einigermaassen denen der Vortage gleich waren.

Hierbei will ich gleich hervorheben, dass bei dem ersten Versuche die Nachtage fehlen, und zwar aus dem Grunde, weil das Versuchsindividuum, der täglich sich gleichbleibenden Kost überdrüssig, sich der weiteren Beobachtung entzog. Trotzdem dieser Versuch demnach nicht vollständig ist, erlaube ich mir denselben doch aufzuführen, weil die Zahlen desselben im Vergleich mit denen der beiden folgenden Versuche immerhin ein Facit ziehen lassen.

Nach diesen Angaben im Allgemeinen komme ich zu den einzelnen Versuchen im Speciellen.

Versuch I.

Es handelt sich um einen 26jährigen, kräftigen, gesunden Mann von 62 Kilo Körpergewicht. Die in 24 Stunden aufgenommene Nahrung war in folgender Weise zusammengesetzt:

Nahrungsmittel.	Eiweiss.	Stickstoff.	Fett.	Kohlehydrate.
a) feste:				
350 g Hackfleisch	72,80	11,65 [1])	46,9 [2])	—
80 „ Butter	—	—	70,—	—
290 „ Weissbrod	21,9	3,5 [3])	—	148,— [4])

1) In 1,478 g Hackfleisch sind 49,8 mg N; in 3,66 g Hackfleisch sind 120,3265 mg N
In 100 „ „ „ 3,367 g N; in 100 „ „ „ 3,288 g N
Mittel = 3,3275 pCt.

2) In 7,658 g Hackfleisch sind 1,0258 g Fett = 13,4 pCt. Fett. (Der hohe Fettgehalt des Hackfleisches erklärt sich dadurch, dass mir der Fleischer anstatt verlangten Rinderhackfleisches ein Gemisch aus Rindfleisch und Schweinefett geliefert hatte.)

3) Von der Gesammtmenge feucht 13,3 ; feucht 13,3
trocken 9,3 ; trocken 9,3
sind in 1,9777 g trocken Weissbrod 34,33 mg N; in 1,6116 g Weissbrod = 28,4143 mg N
demnach in 2,830 g feucht „ 34,33 „ N; in 2,305 g „ = 28,4143 „ N
d. h. 1,213 pCt. N ; d. h. 1,233 pCt. N
Mittel = 1,223 pCt N.

4) Nach J. König's Zusammenstellungen s. Munk J., die Ernährung des gesunden und kranken Menschen, S. 150: Gröberes Weizenbrod = 51,1 pCt. Kohlehydrate.



Nahrungsmittel.	Eiweiss.	Stickstoff.	Fett.	Kohlehydrate.	
Transport S. 311	94,70	15,15	116,90	148,—	
125 g Reis [1])	7,—	1,12	1,25	96,75	
60 „ Zucker	—	—	—	60,—	
b) flüssige:					Alkohol.
320 ccm Bier [2])	1,25	0,2	—	17,2	11,6
480 „ Thee	—	—	—	—	—
240 „ Trinkwasser . . .	—	—	—	—	—
250 „ Wasserzusatz zum Reis	—	—	—	—	—
200 „ Wasserzusatz z. Fleisch	—	—	—	—	—
1500 ccm Flüssigkeit . . .	102,95	16,5	118,15	321,95	11,6

Dem Versuchsindividuum sind demnach an **Calorien** zugeführt:

103 Eiweiss	× 4,1 =	422 Calorien
118 Fett	× 9,3 =	1097 „
322 Kohlenhydrat	× 4,1 =	1320 „
11,6 Alkohol	× 7,0 =	81 „
	In Summa	2920 Calorien.

Da das Gewicht des Betreffenden 62 Kilo betrug, und der Bedarf beim gesunden nicht zu schwer arbeitenden Menschen pro Kilo Körpergewicht höchstens 45 Calorien ausmacht, so ist der Tagesbedarf (2790 Calorien) mit 2920 vollkommen gedeckt.

Es handelt sich bei Versuch I., der wie ich nochmals hervorhebe, nicht abgeschlossen ist und daher nur zum Vergleich mit den beiden folgenden herangezogen werden kann, im ganzen um eine Reihe von 9 Tagen, von denen 6 auf die Vortage bis zum Eintritt des Stickstoffgleichgewichts fallen, und 3 die Massagetage ausmachen. Die sich ergebenden Werthe zeigt Tabelle I.

Tabelle zum Versuch I. (26jährige männliche Person, 62 Kilo Gewicht. Tägliche Flüssigkeitszufuhr 1500 g. 16,5 N Einnahme.)

	Vortage.						**Massage.**		
Datum.	2. III.	3. III.	4. III.	5. III.	6. III.	7. III.	8. III.	9. III.	10. III.
Tägliche Harnmenge ccm	1000	800	940	970	1390	1000	1530	1480	1880
Tägliche Stickstoffmenge im Harn in g	11,54	11,92	11,24	11,57	11.93	11,09	11,76	12,96	13,38
Mittelwerthe für die Harnmenge	= 1017						= 1630		
Mittelwerthe für den Stickstoff	= 11,55						= 12,70		

1) J. Munk, ebendas. S. 146. Reis: 1,12 pCt. N, 0,9 pCt. Fett, 77,4 Kohlehydrate.

2) Bier-N-Bestimmung: In 100 ccm = 64,85 mg N, d. h. = 0,065 pCt. Uffelmann: 3,5 pCt. Alkohol; 5,2 pCt. Kohlehydrate.



Versuch II.

Der zweite Versuch wurde von mir bei einem 25jährigen gesunden Mädchen von 60,5 Kilo Körpergewicht angestellt. Die verabreichte Nahrung zeigt die folgende Zusammenstellung:

Nahrungsmittel.	Eiweiss.	Stickstoff.	Fett.	Kohlehydrate.	
a) feste:					
300 g Hackfleisch [1])	67,—	10,71	9,72	—	
80 „ Butter.	—	—	70,—	—	
240 „ Semmel [2])	18,38	2,94	—	122,64	
125 „ Reis [3]).	8,75	1,40	—	97,—	
50 „ Zucker	—	—	—	50,—	
b) flüssige:					Alkohol.
300 ccm Bier [4])	1,25	0,20	—	15,6	10,50
500 „ Thee	—	—	—	—	—
200 „ Trinkwasser . . .	—	—	—	—	—
250 „ Wasserzusatzzum Reis	—	—	—	—	—
200 „ Wasserzusatz z. Fleisch	—	—	—	—	—
20 „ Rum [5]).	—	—	—	—	8,—
1470 ccm Flüssigkeit	95,38	15,25	79,72	285,24	18,50

Demnach hat das Versuchsindividuum an **Calorien** zugeführt bekommen:

95,38 g	Eiweiss	4,1	=	391,—	Calorien
79,72 „	Fett	9,3	=	741,40	„
285,24 „	Kohlenhydrate	4,1	=	1169,48	„
18,50 „	Alkohol	7,—	=	129,50	„

Bei 60,5 Kilo Körpergewicht in Summa 2431,38 Calorien, entsprechend 40 Calorien pro Kilo.

Es handelt sich bei Versuch II. um 4 Vortage, 4 Massagetage, 4 Pausetage, 9 Massagetage, 4 Nachtage.

Bei der angeführten Nahrungsaufnahme von 1470 g Flüssigkeit pro die und bekannten festen Bestandtheilen mit einem Gesammtstickstoffgehalt von 15,25 g ergaben sich bei dem Versuch folgende Werthe (s. Tabelle II.).

---

1) Fleisch-Stickstoffbestimmung:

In 1,4773 sind 52,4117 mg N = 3,548 pCt. N
In 0,8817 sind 31,3577 mg N = 3,556 pCt. N
Fleisch = 3,55 pCt. N.

Da das Fleisch für den Versuch nicht ausreichte, wurde vom 15. Versuchstage eine frische Menge conservirt und verabreicht, dessen N-Gehalt nur wenig vom ersten abweicht. In 1,3520 = 48,3923 mg N = 3,5793 pCt.
In 2,4086 = 86,7999 mg N = 3,603 pCt. N
V = 3,59 pCt. V = 3,57 pCt. N!

Die erste Fleischquantität war fettreicher als die zweite:

I. 5,09 pCt.; in 9,5463 g Fleisch (feucht) = 0,4859 g Fett
II. 1,386 pCt.; in 7,2963 g Fleisch (feucht) = 0,1012 g Fett
V = 3,24 pCt. Fett.

2) Semmel = 1,223 pCt. N
= 51,1 pCt. Kohlehydrate cf. Versuch I. Nahrungstabelle.

3) Reis = 1,12 pCt. N, 0,9 pCt. Fett, 77,4 pCt. Kohlehydrate, cf. ibid.

4) Bier = 3,5 pCt. Alkohol, 5,2 pCt. Kohlehydrate, cf. ibidem.

5) Rum = 40 pCt. Alkohol.

Tabelle zum Versuch II. (25jährige weibliche Person, Körpergewicht 60,5 kg.

	Vortage.				Massage.				Pause.			
	18. IV.	19. IV.	20. IV.	21. IV.	22. IV.	23. IV.	24. IV.	25. IV.	26. IV.	27. IV.	28. IV.	29. IV.
Tägliche Harnmenge . .	1100	1680	860	1200	1500	1300	1250	1450	1280	1150	1380	1020
Pro die ausgeschiedene N-Menge in g.	11,14	12,13	12,26	12,52	13,30	13,22	13,30	14,80	11,42	11,12	13.49	13,67
N-Mittelwerthe .	12,00				13,68				13,18			
Harnmenge-Mittelwerthe .	1200				1388				1209			

Um die Ergebnisse übersichtlicher vor Augen zu haben, mögen die Zahlenresultate der zwei ersten Versuche in Mittelwerthen nebeneinander gestellt werden.

	Versuch I. (Mittelwerthe.)			Versuch II.				
	Vortage.	**Massage.**	Nachtage.	Vortage.	**Massage.**	Pause.	**Massage.**	Nachtage.
Durch den Urin ausgeschiedener N in g. .	11,55	12,70	—	12,00	13,68	13,18	13,47	12,62
Harnmenge (pro die) in ccm	1017	1630	—	1200	1388	1209	1317	1223

Bei den ungleichmässigen und zum Theil sich vollkommen widersprechenden Befunden meiner Vorläufer gereicht es mir zu einer gewissen Befriedigung, dass meine Versuche, die als Effect der Massage in den Cardinalpunkten immer wieder dieselben Ergebnisse liefern, zu einem abschliessenden Urtheil geführt haben. Denn als das Facit der ersten beiden Versuche darf ich zwei Punkte als feststehend und erledigt betrachten.

Die allgemeine Körpermassage bewirkt bei einem gesunden Menschen, der unter ausreichender Nahrung, deren Menge und Bestandtheile an festen und flüssigen Stoffen während der ganzen Versuchszeit unverändert bleiben, gesetzt ist, constant:

1. eine Vermehrung der täglichen Harnmenge,
2. eine Zunahme der Stickstoffausscheidung im Urin.



Tägliche Flüssigkeitszufuhr 1470 ccm. N-Einnahme 15,25.)

Massage.									Nachtage.			
30. IV.	1. V.	2. V.	3. V.	4. V.	5. V.	6. V.	7. V.	8. V.	9. V.	10. V.	11. V.	12. V.
1340	1220	1430	1470	1380	1150	1560	1250	1050	1520	1470	1000	900
12,48	14,29	13,85	13,18	12,50	13,49	13,25	14,43	13,72	13,51	12,24	12,34	12,38
13,47									12,62			
1317									1223			

Die Steigerung der täglichen Harnmenge während der Massageperiode war zwar in allen Fällen, wie es die Tabellen ersichtlich machen, ziemlich bedeutend, in Versuch I um 60 pCt., in Versuch II um 12 pCt., indessen so colossale Vermehrungen, wie sie andere Autoren angaben, um das Doppelte ihres ursprünglichen Volumens und noch mehr, konnte ich nicht constatiren. Auch vermisste ich in meinen Versuchen bei der Harnmenge sowohl als auch bei der Stickstoffausscheidung das allmälige von Tag zu Tag ziemlich gleichmässige Ansteigen der Curve, wie es Bum und Andere hervorheben; es trat vielmehr am ersten oder auch erst am zweiten Massagetage als Effect der mechanischen Behandlung eine starke Steigung ein, die sich in den nächsten folgenden Tagen meist noch um ein wenig erhöhte, dann aber (mit kleinen Schwankungen natürlich) während der ganzen Periode constant auf derselben Höhe verblieb. Die Stickstoffausscheidung in Versuch I zeigte eine Erhöhung um 10 pCt., in Versuch II gleichfalls um 10 pCt. durch die Massage.

Es will mir scheinen, als ob bei den anderen Autoren die Vorperiode nicht genügend lange ausgedehnt worden ist und das allmälige Hinaufgehen der Zahlen in Verbindung zu bringen ist mit dem Streben des Organismus, sich auf das Stickstoffgleichgewicht einzustellen.

Es stellt sich bei meinen Versuchen heraus, dass in den ersten Tagen der Nachperiode die Curve nicht gleich plötzlich, sondern erst nach einigen (2—5) Tagen wieder fällt; man muss annehmen, dass der Körper noch unter der Einwirkung der vorhergegangenen Periode steht; und ferner, dass nach einer längeren Pause mit darauf folgender Massage erst wieder 1—2 Tage vergehen, um die Werthe wieder steigen zu lassen, da nach dem Ruhezustand erst wieder einige Zeit erforderlich ist, um einen Effect der Massage erkennen zu lassen.

Die Nachperiode zeigt dann meist nach den ein bis zwei Tagen der sogenannten Nachwirkung der voraufgehenden Periode die gleichen Zahlenwerthe, wie die Vortage im Stickstoffgleichgewicht.

Als Ursache für die vermehrte Harnsecretion darf man wohl annehmen, einmal, dass durch den Eingriff Wasser mechanisch vom Blute reichlicher zugeführt und daher mehr secernirt wird, ferner ist die harnerregende Wirkung der Massage in Stoffen zu suchen, die durch die Massagemanipulationen aus den Muskeln herausgedrückt sind, vermittelst der Venen resp. Lymphbahnen in den Kreislauf gelangen, schliesslich durch die Arteria renalis der Niere zugeführt werden und auf diese die Diurese anregend einwirken.

Die höhere Stickstoffausscheidung ist die naturgemässe Folge der beschleunigten Circulation, sowohl des rascheren Abfliessens des venösen Blutes und der Lymphe, als auch der schnelleren Zufuhr des arteriellen Blutes; hierdurch werden die Zellen zu energischerer Thätigkeit angeregt und es tritt eine Steigerung des Eiweisszerfalls und des Stoffumsatzes ein. Da mir im Versuch I aus klargelegten Gründen die Nachperiode fehlt, und weder im Versuch I, noch im Versuch II die Fäces untersucht worden waren, so stellte ich noch einen III. Versuch an, um einmal näheren Aufschluss über die Verhältnisse der Nachperiode zu erhalten, und dann, um durch Heranziehung der Kothuntersuchung den gesammten pro die ausgeschiedenen Stickstoff bestimmen zu können und zugleich eine Beurtheilung des Verhältnisses zwischen Einnahme und Ausgabe des Fettes zu gewinnen.

Versuch III.

Den dritten Versuch führte ich bei einem $2^1/_2$jährigen Knaben aus.

Da bei dem Kinde wie natürlich die pro die entleerten Urinmengen bedeutend geringer waren als beim Erwachsenen, so verdünnte ich in diesem Falle die in 24 Stunden ausgeschiedene Menge nur auf 500 ccm und untersuchte hiervon 5 ccm auf ihren Stickstoffgehalt. Die Stickstoffuntersuchung des Urins unterschied sich sonst in nichts von den vorhergehenden.

Die Kothuntersuchungen, durch welche ich den Stickstoff- und Fettgehalt feststellte, führte ich in folgender Weise aus: Von den an den einzelnen Tagen jeder Periode ausgegebenen Kothmengen wurde jedes 24 stündige Quantum für sich feucht gewogen und auf dem Wasserbade getrocknet; dann wurde der gesammte Trockenkoth einer ganzen Periode durcheinander gemischt, gewogen und gemahlen. Von dem nun gewonnenen Kothmehle nahmen wir einen aliquoten Theil zur Bestimmung des Stickstoffgehaltes. Beiläufig will ich erwähnen, dass die ersten Mengen des Kothes (die des Vor- und Massagekothes) so fettreich erschienen, dass wir sie nach dem Trocknen in der Mühle nicht ohne weiteres mahlen konnten. Wir extrahirten daher einen Teil des Fettes so weit es ging mit Aether kalt 48 Stunden lang, füllten darauf den Aetherextract auf 1 Liter auf und untersuchten hiervon 25 ccm. Der Kothrückstand nach Verdunstung des Aethers liess sich nun zu einem feinen Pulver zermahlen. In diesem stellten wir Fett + Seifengehalt durch eine Bestimmung fest in der Weise, dass wir eine dem Gewicht nach bestimmte Menge des Kothmehls



mit salzsaurem Alkohol anrührten, auf dem Wasserbade zur Trockne brachten, dann mittelst des Aetherextractionsapparates extrahirten und den Aetherextract nach Verdunsten des Aethers wogen.

Der Versuch selbst erstreckte sich auf 11 Vortage, 7 Massage- und 8 (resp. 14) Nachtage.

Bei dem Knaben, der trotz seines Alters von $2^1/_2$ Jahren noch sehr wenig an Fleisch und Gemüse gewöhnt war, hatte ich es verhältnissmässig leicht für die Versuchstage eine einfache Nahrung auszuwählen. Ich setzte dieselbe zusammen aus Bolle'scher sterilisirter Milch, und zwar waren für diesen Zweck durch Entgegenkommen der Molkerei von ein und derselben Kuhmilch gleich so viele Flaschen gefüllt worden, als voraussichtlich für den ganzen Versuch erforderlich schienen. Ferner reichte ich als Nahrung Hildebrand'sche Chocolade, Weissbrod und etwas Apfelgelee.

Das Kind vertrug diese Kost ausgezeichnet mit Ausnahme des fünften Vortages, wo einmaliges Erbrechen eintrat; aus diesem Grunde dehnte ich die Reihe der Vortage etwas länger aus als es sonst wohl nothwendig gewesen wäre.

Die Gewichtsmengen und die Analyse der aufgenommenen Nahrung stellten sich folgendermassen:

Nahrungsmittel.	Eiweiss.	Stickstoff.	Fett.	Kohlehydrate.
1250 ccm ster. Bolle-Milch [1]) .	38,44	6,15	41,25	50,—
70 g Weissbrod [2])	5,38	0,86	—	31,—
62,50 „ Chocolade [3])	4,01	0,641	15,74	39,88
20 „ Apfelgelee . . . . . (ca. 17 g Flüssigkeit)	—	Spuren	—	—
Summa:	47,83	7,65	56,99	120,88

Demnach wurden dem Versuchsindividuum an **Calorien** zugeführt:

47,83 Eiweiss $\times$ 4,1 = 196 Calorien
56,99 Fett $\times$ 9,3 = 530 „
120,88 Kohlehydrate $\times$ 4,1 = 496 „

Bei einem Körpergewicht von 14,25 kg in Summa 1222 Calorien = ca. 85 Cal. pr. Kilo.

Bei dieser Einnahme von 1267 ccm Flüssigkeit und den angeführten festen Bestandtheilen der Nahrung mit dem Gesammtstickstoffgehalt von 7,65 g pro die und 55,13 g Fett ergeben sich durch den Versuch folgende Werthe (s. Tabelle III.).

---

1) Milch. In 10 ccm = 0,049189 g N = 0,49189 pCt. N. 1250 = 6,15 N. In 50 ccm = 0,4604 g Fett. Im Aetherextract 1 Liter = 9,208 g Fett.
(292,24 g Milch mit Aether extrahirt und auf 1 Liter aufgefüllt.)
Milch = 3,15 pCt. Fett; dazu kommt der Filterrückstand mit 0,3751 g Fett = 0,129 pCt.; Milch = 2,3 pCt. Fett.
Milch = 4,4 pCt. Kohlehydrate (Munk, Uffelmann).

2) Weissbrod = 1,223 pCt. N = 51,1 pCt. Kohlehydrate. cf. Versuch I. und II. Nahrungstabelle.

3) Chocolade. In 2,5146 g Chocolade = 0,02581 g Stickstoff = 1,026 pCt. N. 62,50 g Chocolade enthalten 0,641 g Stickstoff.
In 2,7665 g Chocolade = 0,697 g Fett = 25,19 pCt. Fett. In 62,5 g Chocolade sind 15,74 g Fett enthalten.
Chocolade = 63,8 pCt. Zucker (s. Munk, Ernährung des gesunden u. kranken Menschen. S. 180).



Tabelle zum Versuch III. ($2\frac{1}{2}$jähriger Knabe. Körpergewicht 14,25 kg.

	Periode der Vortage.												Periode der			
	Datum.															
	4. V.	5. V.	6. V.	7. V.	8.*) V.	9. V.	10. V.	11. V.	12. V.	13. V.	14. V.	Mittelwerthe pro die.	15. V.	16. V.	17. V.	18. V.
	Tage.												Tage.			
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.		12.	13.	14.	15.
Pro die ausgeschiedene Urinmenge in ccm	205	400	315	345	240	230	230	265	310	460	290	299	340	350	320	340
Pro die durch den Urin ausgeschiedene Stickstoffmenge in g . .	3,74	4,25	4,84	5,03	4,67	4,84	4,30	4,69	5,22	4,86	4,88	4,67	5,16	5,18	5,33	5,50
Koth - Gesammtgewicht in g . .						233,75						—				
N durch den Koth ausgeschieden .						10,4377 [1])						0,949				
Fett im Koth . .						55,7464 [2])						5,07				
Gesammte ausgeschiedene N-menge (im Koth und Urin) . . .												5,62				

*) Erbrechen.
[1]) 1,7074 g Kothmehl enthalten 0,076241 g N.
[2]) 5,5940 g Kothmehl enthalten 1,3341 g Fett.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, hat Versuch III die durch Versuch I und II gefundenen Resultate im wesentlichen bestätigt, die Vermehrung der täglichen Harnmenge, und zwar in Versuch III um 19 pCt., die Zunahme der Stickstoffausscheidung im Urin um 15 pCt., ausserdem vermag er noch einige werthvolle Ergänzungen zu liefern.

Die Tabelle des Versuches II zeigt uns, wenn wir noch einmal einen Blick auf die Stickstoffzahlen vom 26. bis 30. Mai werfen, dass nach der ersten Massage der Organismus eines Erwachsenen eine ziemlich geraume Zeit, mindestens 4 Tage (im Hinblick auf den Stickstoffwerth des ersten Tages der folgenden Massageperiode vielleicht noch länger) braucht, um die Werthe, die er im Ruhezustand gehabt, wiederzuerlangen. Bei den weiteren Massageperioden scheint die Einwirkung nicht ganz so andauernd mehr zu sein, da bei Betrachtung der Zahlen von 9. und 10. Mai schon am 2. Tage der Nachperiode die Werthe der Vortage erreicht werden.

Nahrungseinnahme pro die 7,65 g N, 56,99 g Fett.)

Massage.				Periode der Nachtage.															
Datum.																			
19. V.	20. V.	21. V.	Mittelwerthe pro die.	22. V.	23. V.	24. V.	25. V.	26. V.	27. V.	28. V.	29. V.	Mittelwerthe pro die.	30. V.	31. V.	1. VI.	2. VI.	3. VI.	4. VI.	Mittelwerthe pro die.
Tage.				Tage.									Tage.						
16.	17.	18.		19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.		27.	28.	29.	30.	31.	32.	
320	320	500	356	390	365	480	445	425	320	410	320	394	260	320	360	320	415	270	324
5,55	5,53	5,41	5,38	6,12	5,66	5,56	5,55	5,48	5,46	5,44	5,62	5,61	4,76	4,50	4,90	4,93	5.08	4,89	4,84
169,08			—				175,51					—							—
8,78[3])			1,25					8,414[5])			1,202								—
26,87[4])			3,84					34,555[6])			4,94								—
			6,63								6,81								—

[3]) a. 1,0333 g Kothmehl enthalten 0,0538153 g N. Kothmehl = 5,208 pCt. N.
b. 1,3769 g Kothmehl enthalten 0,0712965 g N. Kothmehl = 5,178 pCt. N.
√ = 5,193 pCt. 169,08 g Trockenkoth = 8,78 g Stickstoff.

[4]) 9,6847 g Kothmehl enthalten 1,5391 g Fett. 169,08 g = 26,87 g Fett.

[5]) a. 2,1438 g Kothmehl = 0,1009954 g N. 175,51 g Trockenkoth = 8,264 g N.
b. 1,4417 g Kothmehl = 0,0703395 g N. 175,51 g Trockenkoth = 8,563 g N.
√ = 8,414 g N.

[6]) In 10,8653 g Kothmehl sind 2,1392 g Fett.
175,51 g Trockenkoth = 34,555 g Fett.

Diese für den ersten Moment vielleicht auffällige Erscheinung findet ihre Bestätigung durch den dritten Versuch, durch den sich herausstellt, dass ein Kind, bei dem der mechanische Eingriff naturgemäss eine intensivere Wirkung ausüben muss als beim Erwachsenen, volle acht Tage braucht bis zum Abklingen des Massageeffects, bis die Zahlen wieder zu denen der Vorperiode heruntergehen.

Ausserdem aber giebt uns der Versuch III Aufschluss über die durch den Koth ausgeschiedene Fettmenge. Dieselbe wird herabgesetzt durch die Massage, und zwar in diesem Versuche um ca. ein Drittel.



Die verminderte Fettausscheidung während der Massageperiode ist ein Beweis für die durch die Massage verbesserte Resorption im Intestinaltractus. Bedingt wird dieselbe einmal durch die directe mechanische Einwirkung auf das Abdomen, die wahrscheinlich vergrösserte Absonderung der Verdauungssäfte und die mechanische Förderung des Chylusstromes und zugleich indirect wieder durch die in Folge beschleunigter und vermehrter Blutzufuhr gesetzte Anregung zu energischerer Arbeitsleistung.

Auf die durch die Massage erzeugte stärkere Abscheidung der Verdauungssätte weist übrigens noch der Umstand hin, dass während der Massage die N-Ausstossung durch den Koth ein wenig grösser ist als in der Vor- und Nachperiode. Es zeigt sich eine Gesammtstickstoffzunahme (Koth und Urin) im Versuch III um 18 pCt. Denn wie aus einer Reihe von Untersuchungen hervorgeht[1]), sind an mit dem Koth ausgestossenen N nicht nur die N-haltigen Bestandtheile der Nahrung, sondern, wie es schon aus den Verhältnissen der N-Ausscheidung mit dem Hungerkoth dargethan ist, auch die N-haltigen Bestandtheile der in den Dünndarm ergossenen Verdauungssäfte, der abgestossenen Darmepithelien, Darmschleim u. s. w. wesentlich betheiligt.

Ob sich die durch das Experiment gewonnenen Resultate in der praktischen Medicin verwerthen lassen, lasse ich vorläufig noch dahingestellt. Indessen erscheint es mir in manchen Fällen von Ascites bei chronischen Leber- und Nierenkrankheiten nicht unangebracht zu sein, die Massage zur Vermehrung der Wasserausscheidung, wenn auch nur für vorübergehende Zeit zur Erleichterung des Patienten anzuwenden.

Die Frage, die Hirschberg in seiner oben citirten Arbeit aufgeworfen hat, ob man bei Vergiftungen die Massage zur schnelleren Elimination der giftigen Stoffe in Betracht ziehen soll, wird wohl dahin beantwortet, dass bei der Ausspülung von Giften die Wasserzufuhr zwar das Wesentliche ist, indessen wird dieselbe doch durch die Massage ganz bedeutend unterstützt, besonders wenn die Circulation darniederliegt.

Die bessere Ausnutzung des Fettes in der Nahrung durch die Massage legt mir den Gedanken nahe, ob nicht die Massage bei der sogenannten Mastkur vielleicht etwas mehr ist als ein blosser Ersatz für die fehlende Bewegung, ob sie nicht einen, wenn auch geringen Theil zur Mast dadurch selbst beiträgt, dass sie der massenhaft aufgenommenen Nahrung zur Möglichkeit einer verbesserten und vermehrten Resorption verhilft. — Es sind dies nur aufgeworfene Fragen, deren Beantwortung uns erst der klinische Versuch bringen kann.

1) Vergl. J. Munk und Uffelmann, Die Ernährung des gesunden und kranken Menschen. 2. Aufl. S. 188.



XV.

(Aus der I. med. Klinik des Herrn Hofrath Prof. Nothnagel in Wien.)

Zur Symptomatologie der Paralysis agitans.

Von

Dr. Alfred Fuchs,

Hospitant der Klinik.

Der von Parkinson im Jahre 1817 zum ersten Male zusammengestellte Symptomencomplex, den er als „shaking palsy" bezeichnete, erfuhr im Laufe der Zeit keine bedeutenden Erweiterungen. Das Bestreben der letzten Jahre, combinirten Systemerkrankungen des centralen Nervensystemes zu Grunde liegende anatomische Veränderungen aufzufinden, führte zwar bisher auch bei der Paralysis agitans zu keiner genügenden Einigung, trug jedoch wesentlich zur Klärung des klinischen Bildes der in Frage stehenden Affection bei, so dass man die Erscheinungen der Paralysis agitans zu den bestcharakterisirten rechnen, und als typisch bezeichnen kann.

Während die klinischen Beobachtungen und Angaben sämmtlicher Autoren bezüglich der hauptsächlichen Symptome übereinstimmen, zeigt sich eine ziemlich auffallende Divergenz in einer Frage, nämlich der nach der Steigerung der gesammten Körperwärme, sowie der peripheren Temperatur der zitternden Theile. Die Paralysis agitans ist in der Regel mit keinerlei intensiven Schmerzen verbunden; trotzdem bildet sie ein ungemein qualvolles Leiden. Die Kranken, nicht im Stande, durch selbstständigen Lagerwechsel sich die gewohnten Linderungen eines lange Bettlägerigen zu verschaffen, empfinden ein stetes, quälendes Unbehagen, eine Unruhe, die sie veranlasst, in kurzen Zwischenräumen oft von wenigen Minuten zu bitten, man möge diese Extremität strecken, jene beugen, bald den ganzen Körper höher, bald tiefer legen, und so fort. Diese Erscheinung, welche bei anderen ebenfalls hülflosen Kranken niemals in so hohem Grade beobachtet wird, auch nicht bei am ganzen Körper Gelähmten, ist von allen Beobachtern in den Symptomencomplex der Paralysis agitans mit einbezogen worden. Und indem man dergestalt den subjectiven Beschwerden der Patienten näher trat, musste die eine

oft wiederkehrende Klage auffallen, die nämlich, dass die Kranken über ein eigenthümliches, zeitweise auftretendes Hitzegefühl klagten. Sie haben plötzlich die Empfindung, als ob einzelne Körpertheile in die Nähe eines stark geheizten Ofens kämen, oder als ob man ihnen den Nacken, die Hand, Brust, Rücken oder einen Fuss mit siedend heissem Wasser begiessen würde. Diese Empfindung bleibt wenige Minuten bis zu zwei Stunden bestehen, und schwindet ebenso plötzlich, als sie kam.

Bei dem häufigen Wiederkehren dieser auffallenden Erscheinung, welche Heimann z. B. unter den von ihm beschriebenen 21 Fällen fünf Mal fand[1]), lenkte sich naturgemäss die Aufmerksamkeit zunächst darauf, ob der subjectiven Hitzeempfindung eine entsprechende, objectiv wahrnehmbare Temperatursteigerung zu Grunde liege. Hierbei wurde zunächst in Betracht gezogen, dass die beständigen Muskelcontractionen eine Steigerung der peripheren Temperatur bewirken könnten; analog der bekannten Temperaturerhöhung bei tonischen Krämpfen, und der Thatsache, dass man durch willkürliche Bewegung der Finger, Hände oder Arme das für periphere Messungen eingerichtete Thermometer auf der Haut angelegt, um mehrere Zehntel in die Höhe bringen kann. Diese Ansicht widerlegte Charcot[2]) indem er zeigte, dass die bei tetanischen, tonischen Contractionen regelmässige Wärmesteigerung der betroffenen Muskeln, bei klonischen Krämpfen stets fehle.

Indem man nun suchte, das subjective Hitzegefühl auf objectiv wahrnehmbare Steigerung der centralen, allgemeinen Körperwärme zuzückzuführen, und deshalb der Thermometrie bei Paralysis agitans grössere Sorgfalt zuwendete, als man es bei anderen Nervenleiden zu thun gewohnt ist, zeigte es sich, dass bei dem in Frage stehenden Leiden erhöhte Körperwärme ein ziemlich häufiges Vorkommniss ist, ohne dass man im Stande wäre, für dieselbe irgendwelche nebenhergehende Organerkrankung herbeizuziehen.

Während Eulenburg[3]), Hirt[4]), Ross[5]) u. A. erklären, dass sie keine Temperatursteigerung nachweisen konnten, fand Charcot in einem Falle, wo der Tremor auf die rechte obere Extremität beschränkt war, dass der zitternde Arm andauernd stärker geröthet aussehe, und eine Temperaturerhöhung von durchschnittlich 2,5 bis 3,5° zeigte, und Grasset und Apolinari konnten Erhöhungen der Hauttemperatur bis 3,2° C. nachweisen. Gowers bemerkt, dass nach den Beobachtungen von Grasset der gesteigerten Temperatur stets jenes intensive Hitzegefühl vorausgehe, welches er selbst in der Hälfte aller von ihm be-

1) Heimann, Inaugural-Dissertation. 1878.
2) Charcot, Leçons sur les maladies du système nerveux. 1880. Vol. I.
3) Eulenburg, Nervenkrankheiten. 1872.
4) Hirt, Nervenkrankheiten. 1884. I.
5) Ross, Pathologie des Nervensystems. 1888. II.



obachteten Fälle fand [1]). In 26 an der hierortigen Klink beobachteten Fällen zeigten 9 Patienten periodisch wiederkehrende Erhöhung ihrer Körperwärme, deren höchste Stufe 39,4° C. betrug, und die nach mehrstündiger Dauer ziemlich schnell verschwand.

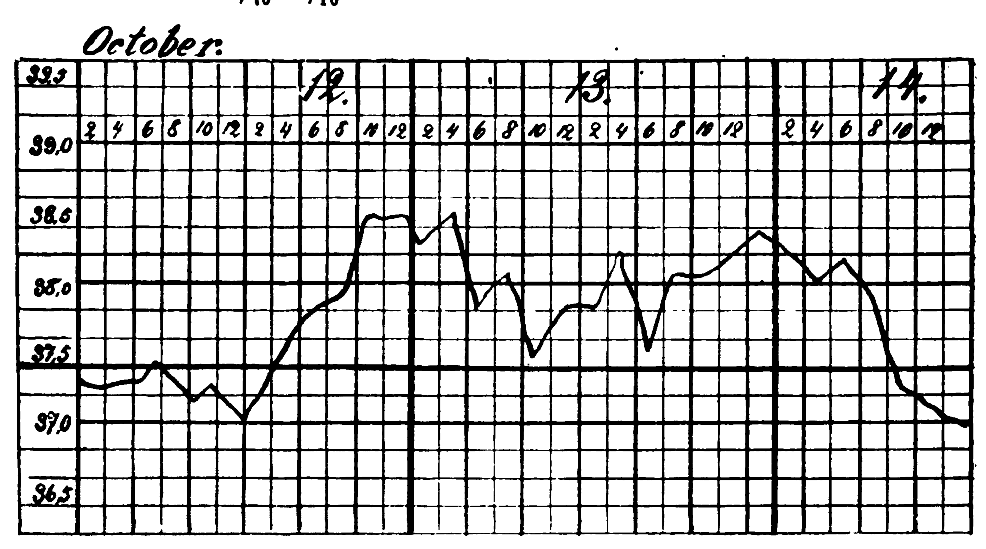
Um zur Aufklärung des Zusammenhanges zwischen diesen Temperatursteigerungen und dem anfallsweise auftretenden subjectiven Hitzegefühle beizutragen, unterzog ich einige Fälle genauer Beobachtung in dieser Richtung. In jenen Fällen, wo das subjective Hitzegefühl vorhanden war, zeigte sich auch objective Steigerung der Körpertemperatur. Als Paradigma dieser Erscheinungen möge nachstehender Fall dienen:

J. S., 64 Jahre alt, Briefträger. Seine Erkrankung begann Mitte des Jahres 1891 mit Zittern der rechten oberen Extremität. S. wurde am 12. October 1893 aufgenommen, und bietet zu dieser Zeit das charakteristische Bild der Paralysis agitans in Haltung, Sprache und Gang. Es ist deutliche Retro- und Lateralpulsion nachweisbar. Das Zittern ist bloss auf die rechte obere Extremität beschränkt, kleinwellig, 2—3 Schwingungen in der Secunde. Am Tage seiner Aufnahme hatte Pat. eine Temperatur von 37,3. Puls 88, Respiration 16.

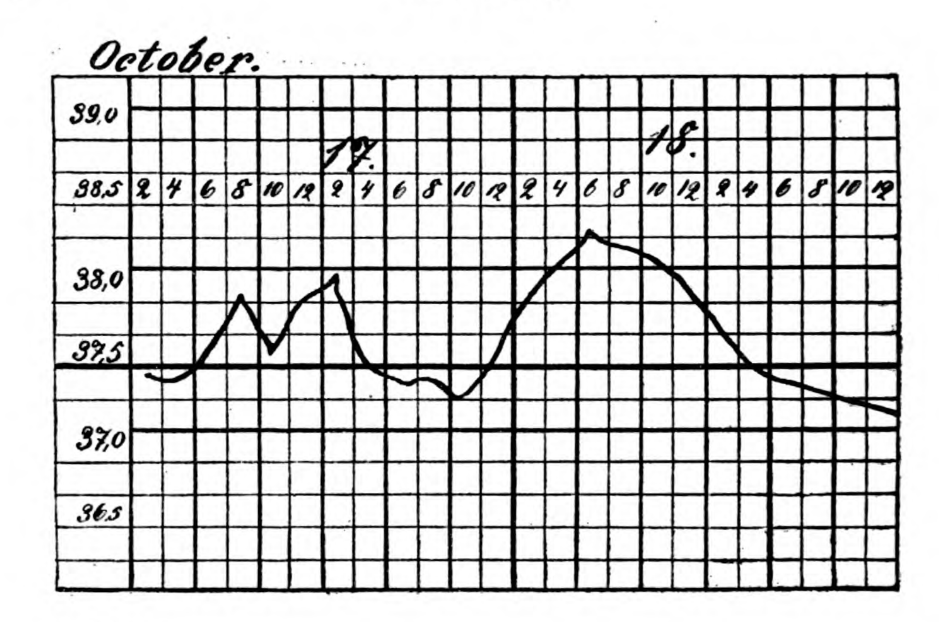
In der vierwöchentlichen Beobachtungszeit, während welcher Patient vollkommen — in Bezug auf accidentelle Erkrankungen — wohl war, zeigte seine Temperatur Schwankungen, deren einige nachstehend graphisch dargestellt sind.

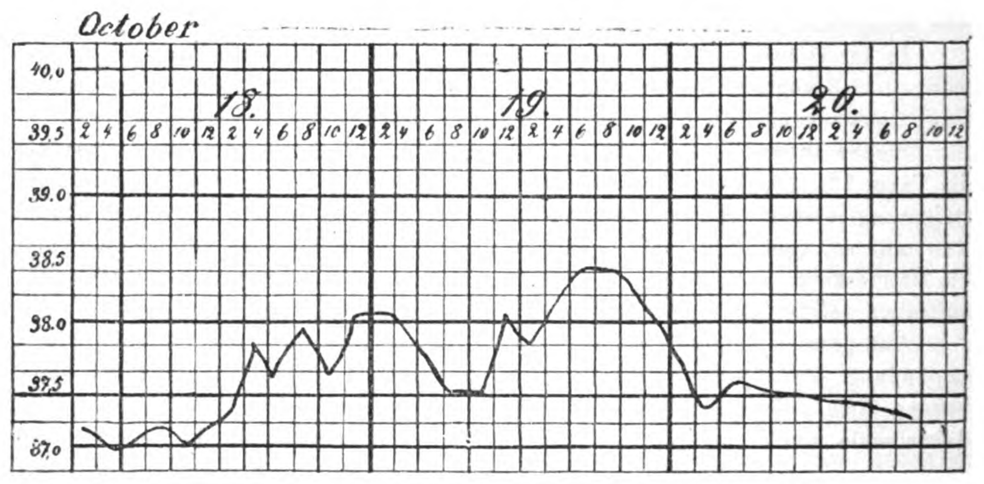
Sieben andere Tage der Beobachtungszeit zeigten ebensolche Verhältnisse wie die Tage 12, 13, 17, 18, 19; stets hatte Patient mit dem Eintritt der Wärmesteigerung intensive Hitzeempfindung im Nacken und den Schultern und den oberen Extremitäten, bald rechts bald links. Er verlangte aufgedeckt zu werden, weil ihm die Bettdecke zu warm wurde. So oft Nachts Temperaturerhöhung und Hitzegefühl auftraten, zeigte sich am Morgen die Bettwäsche schweissdurchtränkt.

Von grossem Interesse ist es ferner, dass im Momente der subjectiven Hitzeempfindung die objectiv messbare Wärme in beiden Achselhöhlen und Ellenbogenbeugen stets differirte. So fand ich mit grosser Regelmässigkeit in der linken Achselhöhle um $^{2}/_{10}$—$^{4}/_{10}$ ° C. höhere Werthe als rechts. Da die rechte obere



1) Gowers, Nervenkrankheiten. 1892.





Extremität nur ganz geringe, die linke aber niemals auch nur die geringsten Zitterbewegungen zeigte, erscheint ein neuer, stricter Beweis für die Richtigkeit der oben angeführten Charcot'schen Sätze gegeben.

Bei einem zweiten Falle, einer 62jährigen Frau, zeigte sich ein dem eben besprochenen ganz analoges Verhalten der Temperatur.

Die Temperatursteigerung und die subjective Hitzeempfindung kehren in einem so grossen Procentsatze (in unseren Fällen 23,4 Procent), wieder, dass man wohl berechtigt ist, sie als ein Symptom der Paralysis agitans zu bezeichnen. Die Abhängigkeit beider von einander erscheint in vielen Fällen sicher gestellt. Wenn man weiter bedenkt, dass einerseits in allerdings nur seltenen Fällen das subjective Hitzegefühl einer abnormen Kälteempfindung Platz macht, wie wir dieselbe in einem Falle sahen, wo sich die Körpertemperatur zwischen 35,8 und 36,5° bewegte, und über letztere Stufe nie hinausging, und dass andererseits

profuse Schweisssecretion bei Paralysis agitans von der Körpertemperatur unabhängig, häufig auftritt, sehen wir uns zur Vermuthung gedrängt, dass bei Paralysis agitans die Läsion Temperatur- und Gefässnervencentren mit einbegreift. Gowers[1]) giebt der Möglichkeit Raum, dass die abnormen Temperaturempfindungen zum Theil auch auf Störungen in den sensoriellen Hirncentren beruhen könnten, und dass durch einen associirten Effect dieser centralen Veränderungen jene vasomotorischen Phänomene hervorgerufen werden könnten. Beide theoretischen Möglichkeiten bieten der anatomischen Forschung einen Fingerzeig und wären in dieser Beziehung die Temperaturerscheinungen bei Paralysis agitans nicht zu unterschätzen. —

Für die Anregung und gütige Erlaubniss dieser Mittheilung erstatte ich dem hochverehrten Herrn Hofrath Nothnagel innigen Dank.

1) Gowers l. c.



XVI.

(Aus der III. med. Klinik des Herrn Geh.-Rath Prof. Senator.)

Ein Fall von sogenannter amyotrophischer Lateralsclerose.[1])

Von

Dr. **Max Wolff.**

Wenngleich heutzutage die amyotrophische Lateralsclerose nicht mehr zu den allerseltensten Krankheiten gezählt werden kann, so muss man doch betonen, dass sie keineswegs zu den häufigen Erkrankungen gehört und dass wohl kein Kliniker die Gelegenheit vorübergehen lässt, einen ihm etwa vorkommenden Fall sorgfältig zu registriren und in der Literatur zu veröffentlichen. Nichtsdestoweniger habe ich — trotzdem die Geschichte der amyotrophischen Lateralsclerose ca. 33 Jahre umfasst — aus der einschlägigen deutschen, französischen, englischen und russischen Literatur dieses Zeitraums nur 90 Fälle zusammenstellen können, von denen sogar nur 56 mit einem mehr oder minder genauen Sectionsbefund versehen sind, während die Diagnose bei den übrigen Beobachtungen lediglich aus dem klinischen Verlauf gestellt und nie durch die Autopsie bestätigt worden ist.

In Folge dieser verhältnissmässig geringen Anzahl von Beobachtungen ist es leicht erklärlich, dass noch über manche wesentlichen Punkte Meinungsverschiedenheiten herrschen, und das Gesammtbild der amyotrophischen Lateralsclerose keineswegs ein so abgeschlossenes ist, wie es Charcot schon 1874 im „Progrès médical“ darstellte.

So ist z. B. von verschiedenen Seiten die Frage aufgetaucht, ob die unter dem klinischen Bilde der amyotrophischen Lateralsclerose verlaufende Affection stets das von Charcot verlangte anatomische Substrat darbieten müsse, und es ist von einigen Autoren bereits der Nachweis geführt, dass dies nicht immer der Fall zu sein braucht, sondern dass Gehirntumoren, Hydrocephalus internus und verschiedene Myelitiden genau

1) Ueber diesen Fall hat Herr Geh.-Rath Senator im Verein für innere Medicin berichtet. Siehe Deutsche med. Wochenschrift. No. 20 vom 17. Mai 1894.



den Symptomencomplex der amyotrophischen Lateralsclerose vortäuschen können, wie ich das später durch Beweise aus der Literatur belegen werde.

Bedenkt man nun, dass über ein Drittel aller unter dem Namen der amyotrophischen Lateralsclerose veröffentlichten Fälle der Controle durch die Autopsie entbehren, so wird man es hiernach nicht verwunderlich finden, wenn ich die Vermuthung ausspreche, dass vielleicht der eine oder andere derselben, trotz ihres charakteristischen klinischen Verlaufes, bei der Section nicht das typisch pathologisch-anatomische Bild dargeboten hätte.

Zu dieser Vermuthung veranlasst mich ein Fall aus der III. medicinischen Klinik des Herrn Geheimen Medicinalrath Prof. Dr. Senator, welcher (von diesem mir gütigst zur Beobachtung überlassen) das ganz charakteristische Bild der amyotrophischen Lateralsclerose zeigte, während die genauere mikroskopische Untersuchung einen von den bisherigen Beobachtungen in wesentlichen Punkten abweichenden Befund ergab.

Es sei mir nun gestattet, hier zunächst die Krankengeschichte anzuführen, um dann auf die Deutung derselben und die Discussion einiger noch nicht endgültig entschiedenen Punkte näher einzugehen.

Krankengeschichte.

Marie Kentler, geb. Grieseke, Arbeiterwittwe, 57 Jahre alt, wurde am 12. Mai 1893 in die III. medicinische Klinik des Herrn Geheimrath Senator (Kgl. Charité) aufgenommen.

Anamnese: Vater herzleidend, Mutter an Blutungen gestorben. Als Kind: Masern.

Menses seit dem 16. Jahre, regelmässig. 7 Partus (4 Kinder leben), 0 Aborte.

Bis vor 5 Jahren immer gesund, da bemerkte Patientin, dass ihr der linke Fuss öfters einschlief und schliesslich ein ganz taubes Gefühl in demselben auftrat. Dann wurden in derselben Art die Schultern und hierauf die Arme ergriffen. Sie will dabei von jeher schwach gewesen sein; ist in den letzten Jahren sehr abgemagert. Seit 2 Jahren kann sie nicht mehr gut laufen, der Gang wurde allmählich immer schlechter, zuletzt musste sie oft zu Bett liegen. Ein wenig später traten auch Schluckbeschwerden auf, so dass sich die Patientin sehr in Acht nehmen musste, um sich nicht zu verschlucken. Patientin hat dabei gemerkt, dass sie besser schlucken kann, wenn sie in einem Stuhle sitzt und den Kopf etwas zurücklehnt, als wenn sie liegt. Auch die Sprache wurde schliesslich schlechter; sie kann nur langsam und mit monotoner Stimme reden. Seh- und Gehörorgan sind frei geblieben. Pat. ist während der letzten Jahre von Prof. Mendel behandelt worden.

Status praesens (13. Mai 1893): Kleine gracile Patientin mit äusserst stark abgemagerter Musculatur und Fettpolster. Der Schwund in der Musculatur betrifft alle Muskeln gleichmässig. Patientin nimmt etwas passive Rückenlage ein; Gesicht und Schleimhäute äusserst blass. In der linken Hand bestehen geringe Contracturen, die sich leicht überwinden lassen. Beim Herausstrecken der Zunge zittert diese stark, doch weicht dieselbe, wie auch die Uvula, nicht ab. Ebenso starker Tremor manuum. Die linke Hand hebt Patientin nicht so hoch, wie die rechte. Ebenso bleibt die linke Hand bei allen Bewegungen — Spreizen der Finger, Beugen etc. — hinter der rechten zurück. Beim Emporheben des linken Armes findet man eine Contractur im Pectoralis major.



Von den unteren Extremitäten bleibt die linke in derselben Art und Weise gegen rechts zurück. Keine Kraft in beiden (besonders links ziemlich erheblich herabgesetzt). Contracturen links ziemlich stark. Oft tritt ein heftiges Zittern beim Beugen ein. Kniephänomen vorhanden, kein Clonus, keine Schmerzen.

Pupillen sind eng und reagiren träge auf Lichteinfall. Zunge ist etwas belegt. Abdomen fühlt sich hart an. Leberdämpfung von der 6. Rippe beginnend, geht nach abwärts in die Dämpfung über, die den Rippenbogen um gut 2 Finger breit überragt. Es besteht nur in den unteren Bauchpartien tympanitischer Schall. Stuhlgang ist sehr angehalten.

Elektrische Veränderungen bei Reizung vom Muskel sowohl, als auch vom Nerven aus nur insofern vorhanden, als die linke Seite etwas schwächer reagirt (4—6 M.A.), als die rechte (2—4 M.A.).

Temperatur: 36,7°.

13. Mai. Seit 3 Tagen keinen Stuhl.

15. Mai. Jeden 2. Tag Baden mit Seesalz.

20. Mai. Sol. Kal. jodat. 4,0 : 200,0.

27. Mai. Elektrisiren.

31. Mai. Seit einigen Tagen Schmerzen im linken Fuss. — Einreibungen mit Ichthyol.

14. Juni. Am Hals nichts Abweichendes zu sehen, keine Lähmungserscheinungen.

15. Juni. Senna.

17. Juni. Vin. Condurango.

18. Juni. Sol. Kal. jodat. 4,0 : 200,0.

Am 30. Juni wurde mir die Patientin von Herrn Geheimrath Senator zur näheren Beobachtung überwiesen. Ich ergänzte an demselben Tage die Anamnese und stellte folgenden Status fest:

Anamnese: Patientin hat in ihrem 5. Jahre mehrere Kinderkrankheiten durchgemacht, die zusammen fast ein Jahr dauerten. Durch das lange Krankenlager hatte sie das Gehen ziemlich verlernt und musste es von neuem lernen; sie gewann die normale Ausdauer beim Gehen wieder. Patientin hat 7 Partus durchgemacht. Nach der letzten, vor 18 Jahren, blieb eine Steifigkeit im rechten Kniegelenk zurück; Patientin wurde in der Charité operirt und so vollständig geheilt, dass sie nach wie vor weite Wege zurücklegen konnte. 1885 hatte Patientin ein Nervenfieber zu überstehen, von dem sie bald geheilt war; es blieb jedoch ein dumpfer Kopfschmerz, besonders am Occiput zurück, der sich bis zur Gegenwart öfter wiederholte.

Vor 5 Jahren stellten sich Schwäche und geringe Schmerzen im linken Fuss ein, Patientin konnte zwar gehen, musste aber den Fuss etwas nachschleppen; der Fuss schlief leicht ein; ihre Tochter hat (wie diese mir später von selbst erzählte) bemerkt, dass die Mutter mehr auf den Zehenspitzen ging und den vorderen Theil der Schuhsohlen abtrat; wenn sie sich im Gleichgewicht erhalten wollte, musste sie sich auf die Zehen stellen.

Patientin konnte zwar ihrer Beschäftigung — sie war Zeitungsausträgerin — noch längere Zeit obliegen, aber das Gehen fiel ihr schon schwerer; sie wurde etwas ängstlich beim Gehen, da sie schlecht ausweichen konnte. Schon anderthalb Jahre darauf fiel es ihr nicht leicht, sich umzudrehen; ihr Sohn musste sie umdrehen, wenn sie sich auf einen Stuhl setzen wollte. Vor ca. 3 Jahren wurde auch die linke Hand und der linke Arm befallen. Während die Patientin an der linken unteren Extremität bis dahin keine Abmagerung bemerkt haben will, fiel ihr eine solche des linken Armes bald auf. Im weiteren Verlauf von 1—$1\frac{1}{2}$ Jahren wurden dann nach



einander die rechte untere Extremität und schliesslich der rechte Arm ergriffen. Patientin konnte jetzt beide Arme nicht mehr über die Horizontale erheben; sie konnte sich nicht mehr das Haar machen, nichts vom Topfbrett herunternehmen etc., auch fiel ihr die Steifigkeit in den Fingern und Wangen auf und die eigenthümliche Stellung, die der Daumen zur Hand einnahm. Seit ca. 1 Jahr kann Patientin nicht umhergehen und seit 10 Wochen auch nicht mehr auf dem Stuhl sitzen.

Seit $^3/_4$—1 Jahr bekam Patientin dazu auch Schluckbeschwerden und konnte nur mit Mühe sprechen.

Ihre Klagen beziehen sich auf Schwäche in den Armen und Beinen, ferner auf Schluck- und Sprachbeschwerden, dumpfe Kopfschmerzen im Hinterhaupt, Obstipation und Schlafmangel.

Status praesens (30. Juni 1893): Patientin ist von kleiner, graciler Statur, zartem Knochenbau. Panniculus adiposus und Musculatur stark atrophisch, besonders auffallend an den oberen Extremitäten, die aussehen, als ob sie nur mit Haut bedeckt wären. Die Spatia interossea sind rinnenförmig vertieft, der Daumen- und Kleinfingerballen fast gänzlich geschwunden. Die Finger sind stark flectirt, zeigen Contracturen, die sich mit einigem Widerstande überwinden lassen. Die ganze Hand ist auffallend mager und bietet deutlich das Bild einer „Klauenhand" (main en griffe) dar. Links starke Contractur im Ellenbogen- und Schultergelenk; in geringerem Maasse rechts, wo auch die Atrophien etwas geringer sind. Die Oberarme sind an den Thorax gepresst und nach innen rotirt, die Vorderarme im Ellenbogengelenk flectirt. Passive Bewegungen können nur in geringem Grade und unter lebhafter Schmerzempfindung der Patientin ausgeführt werden. Patientin ist im Stande den rechten Arm etwa 20 cm, den linken ca. 10 cm über der Bettdecke zu erheben; dabei tritt ein leichter Tremor auf. An den unteren Extremitäten ist die Muskelatrophie viel weniger weit vorgeschritten, dagegen treten die spastischen Erscheinungen mehr in den Vordergrund. Starke Contracturen, besonders im linken Kniegelenk; grobe motorische Kraft stark herabgesetzt; sehr lebhafte Patellarreflexe, deutlicher Fussclonus; Zittern beim Erheben des Beines. Die Untersuchung der Rückenmuskeln ist bei der Schmerzhaftigkeit, die Patientin beim Erheben und Umwenden empfindet, nicht gut auszuführen; jedoch fällt schon beim Aufrichten die Steifigkeit des Nackens und der Rückenmusculatur auf.

Der Schädel ist von normaler Beschaffenheit, nicht druckempfindlich; mässiger Masseterenreflex. Pupillen beiderseits gleich weit, reagiren etwas träge. Der Bulbus ist frei beweglich. Gehör- und Gesichtssinn normal; Gesichtsausdruck eigenthümlich weinerlich. Während die Augen sich lebhaft bewegen und allen Handlungen der Umgebung genau folgen, ist ein Spiel der Mundwinkel nicht vorhanden; die Mundwinkel sind etwas nach abwärts und in die Breite gezogen, der Mund ist meist geschlossen. Die Zunge, welche besonders an der Spitze und den Rändern deutlich atrophisch ist, wird zitternd herausgestreckt und weicht etwas nach rechts ab; sie zeigt einen dünnen grauweissen Belag; man nimmt deutlich fibrilläre Zuckungen wahr. Lippen dünn, stark anämisch, können aber noch mit geringer Mühe zugespitzt werden, dagegen ist Pfeifen nicht möglich. F und W werden schlecht ausgesprochen, ebenso ist die Aussprache der Zungenbuchstaben erschwert. Die Sprache ist lallend, schwer verständlich, sehr leise; man muss sich dicht über die Patientin hinüberbeugen, um sie zu verstehen. Gaumen und Uvula normal. Speichelfluss ist nicht vorhanden. Schlingbeschwerden geringfügig, doch verschluckt sich Patientin öfter; sie muss sehr langsam gefüttert werden. Bewegung des Kopfes behindert, Steifigkeit im Nacken; Patientin kann nur mit Mühe ein wenig nicken oder die verneinende Kopfbewegung machen. Temperaturen normal, Sensibilität normal, desgleichen Blasen- und Sphincterenfunction.



3. Juli. Patientin klagt über dumpfen Kopfschmerz im Hinterkopf, „als ob ihr der Kopf einschliefe“, und Schlaflosigkeit. Gegen letztere erhält sie Abends $^1/_2$ Pulvis Doweri.

6. Juli. Erbrechen. Patientin leidet fortgesetzt an Obstipation.

10. Juli. Patientin fühlt sich sehr schwach, hat öfter Schluckbeschwerden, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit.

12. Juli. Bad. Eingiessung. Temperatur 36,7. Puls deutlich arteriosclerotisch, 76 Pulsschläge. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Appetit gut; Schlaf schlecht, muss durch Narcotica herbeigeführt werden. Die Contracturen in den Kniegelenken sind bedeutend geringer, im Ellbogengelenk kaum verändert.

15. Juli. Patientin klagt über Schmerzen in den Knöcheln; die Füsse werden in Watte eingewickelt.

19. Juli. Patientin kann die Hände kaum noch erheben; ihre Sprache ist jetzt fast völlig unverständlich, noch leiser als bisher, klingt heiser. Patientin ist bei vollem Bewusstsein und verfolgt die Vorgänge in ihrer Nähe mit den Augen. Sensibitität normal. Sehnenreflexe durchweg gesteigert.

22. Juli. Patientin fühlt sich viel schwächer. Sprache vollständig tonlos. Seit 3 Tagen handtellergrosser Decubitus am Kreuzbein.

25. Juli. Prüfung der elektrischen Erregbarkeit.

Rechts: Deltoideus . . . . 3 M.-A.
Pectoralis, obere Partie 1 „
„ untere „ 3 „
Zwischen ASZ und KSZ über $^1/_2$ M.-A. Unterschied zu Gunsten der KSZ.

Links: Deltoideus . . . . 2 M.-A.
(Anode $2^1/_2$ M.-A.)
Pectoralis, obere Partie $1^1/_2$ „
(ASZ $3^1/_2$ M.-A.)

Rechts: Biceps $1^1/_2$ M.-A. (ASZ $2^1/_4$ M.-A.)
Links: „ $1^1/_2$ „ (ASZ $1^1/_2$ „)

Nervenreizung am Oberarm:
Links 3 M.-A.
Rechts $1^1/_2$ „

Untere Extremität: Zwischen rechts und links ein Unterschied von 4 M.-A.

Faradische Prüfung.

Pectoralis	rechts 6,	links $8^1/_2$
Deltoideus	„ 7,	„ 10
Unterarm	„ 8,	„ 12
Untere Extremität	„ $9^1/_2$,	„ $9^1/_2$

Patellarreflex rechts bedeutend erhöht, links nicht mehr zu erzielen.

26. Juli. Heute starke Schwellung der Unterlippe, starke Entzündung. Aphthen. (Einpinselung mit Cocain und Acid. boric.). Contracturen geringer; Sehnen- und Patellarreflexe links vorhanden, Fussclonus fehlt heute.

29. Juli. Der Decubitus am Kreuzbein ist ausgedehnter geworden, ebenso Decubitus an beiden Knöcheln. Patientin kann gar nicht mehr sprechen; sie verschluckt sich häufiger; Gesichtszüge schmerzlich verzogen. Intelligenz ungetrübt.

4. August. Tod in Folge von Schluckpneumonie.

Section (Dr. Oestreich) 5. August 1893. Extrem abgemagerte weibliche Leiche mit mehrfachem Decubitus (Kreuzbein, Füssen). Das Abdomen ist so stark eingesunken, dass die Wirbelsäule hervorragt. Die Musculatur des ganzen Körpers

ist äusserst atrophisch. Beim Einschnitt des rechten Oberschenkels ist die Musculatur deutlich braun.

Die Aorta zeigt geringfügige endarteriitische Herde.

Im rechten Unterlappen eine etwas unregelmässige Hepatisation. Der Zungengrund ist glatt. Die Unterleibsorgane bieten die Zeichen extremer Atrophie dar. Die Nieren sind von mässiger Consistenz; die Oberfläche granulirt; die Basis der Markkegel ist dunkelroth, ihre Spitze grauweiss.

Die Arachnoides des Rückenmarks ist an einzelnen Stellen weisslich verdickt. An einzelnen Stellen des Brust- und Lendenmarks erscheinen mehrere Stellen der Hinter- und Seitenstränge nicht von ganz normaler weisser Beschaffenheit, sondern leicht grau-röthlich. Die Arachnoides der Convexität ist weisslich getrübt und ödematös.

Gehirn und Rückenmark werden der III. medicinischen Klinik zur genaueren mikroskopischen Untersuchung überlassen.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Degeneratio grisea medullae spinalis multiplex (?) Decubitus multiplex. Pleuropneumonia fibrinosa lobi inferioris dextri; Atrophia fusca cordis et hepatis; Atrophia granularis renum.

Nachdem Rückenmark und Gehirn ca. 5 Monate in Müller'scher Flüssigkeit aufbewahrt worden waren, wurde das Rückenmark von Herrn Dr. Heinrich Rosin, Assistenten des Herrn Geheimrath Senator, theils nach der Pal-Weigert'schen, theils nach einer neuen, von ihm selbst erfundenen und im neurologischen Centralblatt (erste Decembernummer 1893) veröffentlichten Methode gefärbt und einer genauen mikroskopischen Durchsicht unterzogen. (Das Gehirn ist leider beim Umbau des Laboratoriums abhanden gekommen.)

Anatomisch-histologischer Befund.

Ueberfüllung sämmtlicher Gefässe des Rückenmarks, besonders der arteriellen, mit Blut. Durch das ganze Rückenmark hindurchgehende Blutungen, theilweise sehr ausgedehnter Natur, ins Gewebe in allen Theilen des Rückenmarks, besonders häufig und ausgebildet im Dorsalmark und zwar im oberen Theil des Dorsalmarks, während man im Cervicalmark nicht in jedem Querschnitt Blutungen vorfindet, ebenso wie hier die vorhandenen Blutungen im Allgemeinen eine geringere Ausdehnung haben.

Im Lendenmark, speciell in der Lendenanschwellung, sind die Blutungen nur in sehr geringer Menge vorhanden.

Aehnliche Verhältnisse finden sich auch in den austretenden vorderen und hinteren Wurzeln. Wenngleich hier die Blutungen sehr spärlich sind, so zeigen doch die Gefässe eine enorme Ausdehnung.

Entzündliche Veränderungen sind nirgends, auch nicht an den Gefässwandungen zu constatiren.

Was den Sitz der Blutungen anbetrifft (besonders im Dorsalmark), so sind sowohl die graue, als auch die weisse Substanz befallen, aber keineswegs gleichmässig; die graue Substanz ist viel stärker ergriffen; die Blutungen sind hier meist doppelseitig und sehr ausgedehnt; auch sind die Clark'schen Säulen an vielen Stellen ergriffen. Der Lieblingssitz der Blutungen ist an der Grenzstelle zwischen Vorder- und Hinterhörnern. Man findet sie jedoch auch an der Spitze des Vorderhorns, an der Grenze nach der weissen Substanz hin und auch in der weissen Sub-



stanz selbst. Jedoch lässt sich hier keine bestimmte Localisation, z. B. kein besonderes Ergriffensein der Seitenstränge feststellen, vielmehr wechseln die Blutungen in Bezug auf den Ort.

Ausserdem findet sich im Cervicalmark und Dorsalmark eine ganz enorme Atrophie der Ganglienzellen der Vorderhörner. In der Lendenanschwellung dagegen ist keine Atrophie vorhanden, und sind hier die Ganglienzellen ganz normal.

Erweichungsherde finden sich constant in jedem Schnitt der Halsanschwellung links, und zwar in der grauen Substanz an der Grenze zwischen Vorder- und Hinterhorn. Ausserdem finden sich Erweichungsherde in den hinteren Wurzeln des Lendenmarkes und zum Theil noch an ihren Austrittsstellen in das Lendenmark selbst.

Im Lendenmark sind Zeichen einer geringen Höhlenbildung vorhanden, indem man zwei ganz symmetrisch gelegene Lücken an der Umbiegungsstelle des Vorderhorns in die vordere Commissur vorfindet; doch lassen sich dieselben nur in wenigen Schnitten nachweisen.

Die vorderen Wurzeln sind, wenn überhaupt, dann nur sehr wenig verändert (atrophisch).

Histologische Diagnose:

1. Atrophia gangl. corn. anter.
2. Hyperaemia arterios. et venos.
3. Haemorrhagia multiplex.
4. Degeneratio mollis in cornibus anterior. partimque poster.
5. Syringomyelia incipiens medullae lumbalis.

Bevor ich auf die casuistische Betrachtung unseres Krankheitsfalles eingehe, glaube ich es nicht unterlassen zu dürfen, die Diagnose, welche seiner Zeit in der Poliklinik des Herrn Professor Dr. Mendel, wo Patientin ihrer eigenen Angabe nach behandelt worden war, gestellt wurde nebst den dabei angeführten Bemerkungen hier zu fixiren.

In dem Journal der Mendel'schen Poliklinik ist unter dem 19. December 1888 Folgendes bemerkt:

Marie Kentler, 52 Jahre, Wittwe, Bergstrasse 59.

Hemiparesis sinistra.

Seit zwei Jahren Schmerzen im linken Bein, nach einigen Wochen auch am linken Arm; taubes Gefühl in den Extremitäten, besonders am Arm; Kopfschmerzen und Schwindel.

Paresis des linken Armes und Beines, leichte Contracturen, starker Patellarreflex, besonders links. Aorta atheromatös. Diastolisches Geräusch an der Spitze. Therapie: Elektricität.

Unter dem 8. December 1890 findet sich ebenfalls über Marie Kentler, Wittwe, Bergstr. 59, folgende Diagnose: Paralysis agitans.

Wenden wir nun unsere Aufmerksamkeit noch einmal dem geschilderten klinischen Verlauf unseres Falles zu, so finden wir bei demselben alle diejenigen Symptome vor, die als charakteristisch für die amyotrophische Lateralsclerose angegeben worden sind. Patientin, die bis dahin sehr rüstig und gut auf den Beinen war, und als Zeitungsausträgerin täglich weite Wege zurückzulegen und viele Treppen zu



steigen hatte, bemerkt allmählich, dass sie leichter ermüdet. Sie legt ursprünglich keinen grossen Werth darauf, aber bald stellen sich auch geringe Schmerzen im linken Fuss ein, und ihr fällt das Nachschleppen desselben auf. Diese Beschwerden erhöhen sich allmählich und greifen bald auch auf den linken Arm über. Auf Anrathen eines Arztes lässt sie sich in der Mendel'schen Poliklinik für Nervenkranke behandeln. Dort wird eine Parese des linken Arms und Beines mit leichten Contracturen und erhöhten Sehnenreflexen constatirt und die Diagnose Hemiparesis sinistra gestellt.

Durch die daselbst eingeleitete Therapie wird dem schnellen Fortschreiten der Krankheit einige Zeit ein Damm entgegengesetzt. Aber bald erweist sich auch die Electricität als wirkungslos, und als sich die Patientin nach zwei Jahren wieder in der Mendel'schen Poliklinik vorstellt, fällt die Steifigkeit der Musculatur und das Intentionszittern besonders auf; Pat. weicht schlecht aus und kann sich nur mit Mühe umdrehen. Nach und nach fällt ihr das Gehen immer schwerer, da nunmehr auch die andere Extremität ergriffen ist.

Aber noch schneller, als an den unteren Extremitäten macht die Parese an den oberen Extremitäten Fortschritte. Nach einiger Zeit fällt hier (mehr als an den unteren Extremitäten) die Muskelatrophie auf, die zugleich mit mannigfachen Contracturen verbunden ist. Die eigenthümliche Auswahl der von der Atrophie besonders stark ergriffenen Muskelgruppen, sowie die durch Contracturen herbeigeführte charakeristische Stellung der Glieder zu einander in Verbindung mit den bedeutend erhöhten Sehnenreflexen macht die Diagnose auf amyotrophische Lateralsclerose nothwendig. Dieselbe erscheint um so mehr berechtigt, als im letzten Jahre der Krankheit sich zu den bisherigen Erscheinungen noch die bulbären Symptome hinzugesellen, welche schliesslich in Folge einer Schluckpneumonie den Exitus latalis herbeiführen.

Fragt man sich, wie die beiden im Jahre 1888 und 1890 in der Mendel'schen Poliklinik gestellten scheinbar ganz abweichenden Diagnosen mit der später in der Senator'schen Klinik gestellten in Einklang zu bringen sind, so muss man zunächst bedenken, dass ja die Krankheit ganz allmählich beginnt und thatsächlich in ihrem ersten Stadium keine anderen als paretische und spastische Erscheinungen zeigt. Bekommt man zu dieser Zeit einen solchen Patienten zu Gesicht, so wird man wohl kaum zu einer anderen Diagnose, als der in der Mendel'schen Poliklinik gestellten, gelangen können. Zur Zeit dagegen, als unsere Patientin in die Senator'sche Klinik aufgenommen wurde, war, wie sich dies aus der vorstehenden Krankengeschichte ergiebt, das Krankheitsbild ein so ausgesprochenes (hochgradige Muskelatrophie, besonders in den oberen Extremitäten mit gleichzeitig erhöhten Sehnenreflexen; vollständiges Fehlen von Sensibilitäts-, Blasen- und Mastdarmstörungen und end-



lich deutliche bulbäre Erscheinungen [Schluck- und Sprachbeschwerden, Zungenatrophie, charakteristischer Gesichtsausdruck etc.]), dass kaum eine andere Diagnose, als die auf amyotrophische Lateralsclerose hätte gestellt werden können.

Differentialdiagnostisch kamen nur die „progressive spinale Muskelatrophie" und die „spastische Spinalparalyse" in Betracht. Gegen die erstere sprachen die sehr stark ausgeprägten spastischen Erscheinungen, die verhältnissmässig geringen fibrillären Zuckungen und das frühzeitige Auftreten von bulbären Symptomen, welch letztere bei der progressiven Muskelatrophie, wenn überhaupt, erst im späteren Verlauf eintreten. Gegen die spastische Spinalparalyse kam besonders die enorme Muskelatrophie in Betracht.

Dass der Process in unserem Falle in der unteren Extremität seinen Anfang genommen, ist zwar nicht das Gewöhnliche, konnte aber die Diagnose in keiner Weise erschüttern, da bereits eine ganze Anzahl von charakteristischen Fällen von amyotrophischer Lateralsclerose bekannt sind, die ebenfalls in den unteren Extremitäten begannen. Aetiologisch ist es dabei nicht uninteressant, in unserem Falle zu bemerken, dass Patientin schon zweimal vorher (in ihrem 5. und 39. Lebensjahre) Affectionen an den unteren Extremitäten gehabt hat, in Folge deren die Function der letzteren zeitweise gestört war; in beiden Fällen wurde jedoch die volle Gebrauchsfähigkeit der unteren Extremität wiedererlangt. Es wäre nun nicht zu verwundern, wenn trotzdem in denselben eine gewisse Prädisposition zurückblieb, die sich bei der ersten besten Gelegenheit zu erkennen gab. Bedenkt man ferner, dass Patientin Zeitungsausträgerin war und in Folge dessen ihre Beine in hervorragendem Maasse in Anspruch nehmen musste, so wird man nach Analogie mit anderen Fällen annehmen dürfen, dass von vorneherein zu erwarten war, dass die am meisten strapazirten Glieder auch zuerst befallen würden.

Was die zweite Diagnose auf „Paralysis agitans" anlangt, so hat der Verlauf sie als irrthümlich erwiesen; aber der Irrthum ist leicht zu erklären und mit den damals bestehenden Symptomen in Einklang zu bringen, so dass man zu jener Zeit bei einmaliger Untersuchung wohl an Paralysis agitans denken konnte. Patientin hatte in Folge der Rigidität der Rückenmusculatur die für Paralysis agitans als charakteristisch angenommene vornübergebeugte steife Haltung, konnte sich nicht schnell umwenden, nicht plötzlich Halt machen, nicht gut ausweichen. Dazu kam noch der Tremor, der sich sowohl an den oberen, wie an den unteren Extremitäten zeigte und zur Zeit der Untersuchung wohl infolge der Aengstlichkeit der Patientin etwas stärker hervortrat. Allerdings hätte vielleicht schon damals auffallend sein können, dass dieses Zittern sich nur bei willkürlichen Bewegungen einstellte.



Dieses Intentionszittern, welches wohl ganz analog demjenigen bei der multiplen Sclerose ist, gehört mit zu den regelmässigen Symptomen bei der amyotrophischen Lateralsclerose und ist keineswegs für unseren Fall besonders auffällig. Häufig kommt es bei unserer Krankheit noch zu einer ähnlichen auffallenden Erscheinung, welche von den Franzosen als „Epilepsie spinale“ bezeichnet worden ist und darin besteht, dass die ruhenden Extremitäten bei leisen sensiblen Erregungen in lebhafte zitternde und zuckende Bewegungen gerathen.

Wir kommen nun zu einem Punkt, der bei Behandlung dieser Affection vielfach discutirt worden ist, und auch in unserem Falle nicht unerörtert bleiben darf, nämlich, ob die Muskelatrophie mit der Parese parallel geht, wie Leyden behauptet, oder ob nicht vielmehr paretische Erscheinungen der Muskelatrophie vorangehen, wie dieses von Charcot besonders betont worden ist. Ich glaube, dass gerade unser Fall über diese Frage einigen Aufschluss geben kann, da er in einem frühzeitigen Stadium zur Beobachtung gelangt ist, während es bei den meisten in der Literatur veröffentlichten Fällen nicht mehr möglich ist, die Krankheit bis zu ihrem Anfang zurückzuverfolgen. Nach den wenigen Aufzeichnungen, die über den Fall Kentler in dem Journal der Mendel'schen Poliklinik existiren, müssen wir uns für die von Charcot vertretene Ansicht aussprechen, wenn anders wir nicht annehmen wollen, dass eine bereits bestehende Muskelatrophie übersehen worden sei. Es liegt jedoch zu dieser letzten Annahme gar kein Grund vor, da in diesem Falle eine ziemlich genaue Untersuchung vorangegangen zu sein scheint.

Auch in Bezug auf die Frage nach dem Vorhandensein von Contracturen und spastischen Erscheinungen müssen wir uns auf Grund unserer Krankengeschichte der Charcot'schen Ansicht anschliessen; ja die spastischen Erscheinungen sind in unserem Falle so stark ausgeprägt, dass ich in der Literatur wenige Fälle gefunden habe, bei denen sie so bedeutend in den Vordergrund treten, wie bei uns.

Charcot sieht die „spasmodischen Contracturen“ für direct pathognomisch an und benutzt sie bei der Differentialdiagnose gegenüber der progressiven Muskelatrophie, während Leyden in seiner Abhandlung über „progressive amyotrophische Bulbärparalyse“ hervorhebt, dass durchaus nicht alle Fälle, welche zur amyotrophischen Seitenstrangsclerose gerechnet werden, deutliche Contracturen zeigen und dass dieselben auch in seinen eigenen Beobachtungen fehlten, somit also nicht als charakteristisches Symptom der Seitenstrangsclerose angesehen werden dürften. Er erklärt die etwa vorhandenen Contracturen nicht als unbedingt spastische Erscheinungen, sondern häufig nur als Folge der habituellen Haltung der Glieder, wobei sich die Muskeln gleichsam dieser Stellung anpassen und einer Veränderung ihrer Lage Widerstand entgegensetzen. Dem widersprechen jedoch die fast regelmässig beobachtete Erhöhung der Sehnen-



reflexe, die Rigidität der Muskeln, sowie der spastische Gang. Charcot selbst sagt allerdings, dass die Contracturen in den Unterextremitäten abnähmen, wenn die Atrophie einen gewissen Grad erreicht habe. Pick hat für seinen Fall, in dem fibrilläre Zuckungen und Muskelschwäche vorhanden waren, darauf hingewiesen, dass möglicherweise zur Zeit der Untersuchung die Contracturen schon geschwunden seien, da bereits Zeichen der Theilnahme der Medulla oblongata bestanden. Dem steht aber gegenüber, dass Charcot angiebt, unter den von ihm aufgeführten Fällen seien 2 mal bulbäre Erscheinungen schon im Beginn der Krankheit aufgetreten. Unser Fall zeigte während der ganzen Dauer der Beobachtung deutlich spastische Erscheinungen (Contracturen, erhöhte Sehnen- und Patellarreflexe, Fussclonus), die jedoch in ihrer Intensität wechselnd waren, und nur in der allerletzten Zeit, kurz vor dem Tode theilweise nicht mehr constatirt werden konnten.

Während also das klinische Bild unserer Krankheit genau dem von Charcot entworfenen Symptomencomplex entspricht, sieht man auf den ersten Blick, dass der anatomische Befund ein wesentlich abweichender ist.

Zunächst fehlt in unserem Falle gänzlich diejenige anatomische Veränderung des Rückenmarkes, von der Charcot den Namen für unsere Krankheit entlehnt hat, die Lateralsclerose. Es ist dieses um so auffälliger, als die Symptome, welche man in erster Linie den Affectionen der Pyramidenseitenstränge zuschreibt, bei unserer Kranken sehr deutlich ausgeprägt waren. So überraschend dieses Resultat auch ist, so ist es doch nicht einzig in seiner Art; sondern von verschiedenen Seiten ist bereits darauf hingewiesen worden, dass die Degeneration der Seitenstränge unter Umständen sehr geringfügig sein, oder auch ganz fehlen könne. Aber die Bemerkungen darüber sind theils nur ganz nebenbei gemacht, theils in verschiedenen Abhandlungen so zerstreut, dass sie fast übersehen sind, und im Allgemeinen auf sie kein Gewicht gelegt worden ist. Zunächst kommen hier zwei französische Beobachtungen, die eine von Charcot selbst 1870, die andere von Duchenne und Joffroy 1870 in Betracht, die damals beide als „Paralysie glosso-laryngée“ bezeichnet sind, und genau unserem Krankheitsbilde entsprechen. Dennoch fand man in beiden Fällen bei der mikroskopisch-histologischen Untersuchung keine Degeneration der weissen Stränge, sondern nur eine Atrophie der grauen Substanz und deren Ganglienzellen. Leyden, der diese beiden Fälle erwähnt, hält es zwar nicht für ganz ausgeschlossen, dass eine geringe Theilnahme der weissen Stränge übersehen worden sei, da diese Untersuchungen zu den ersten über diese Krankheit angestellten gehören, giebt aber doch zu, dass, wie er selbst fand, die Intensität der Seitenstrangdegeneration sehr wechselnd, zuweilen nur ganz geringfügig sein könne, so dass er es auch für möglich



hält, dass sie in einzelnen Fällen ganz fehlen könne. R. Schulz berichtet im Deutschen Archiv für klinische Medicin Band XXIII. über mehrere Fälle, bei denen die klinische Diagnose auf Lateralsclerose gestellt wurde, die Section aber keine Bestätigung dieser Diagnose ergab. In dem einen Fall von Charcot 1876 fand man mehrere sclerotische Herde, welche ihren Sitz in der unteren Schicht der Grosshirnschenkel, in den vorderen Pyramiden des verlängerten Marks und im Rückenmark in einigen Bezirken der Hinter- und Seitenstränge hatten. Im zweiten von R. Schulz selbst beobachteten Fall wurde die Diagnose zuerst auf primäre Lateralsclerose gestellt, später jedoch umgeändert in „Tumor an der Schädelbasis und secundäre Lateralsclerose". Die Section ergab nur die Richtigkeit des ersten Theils der späteren Diagnose (einen höckrigen hühnereigrossen rundlichen Tumor in der rechten Kleinhirnhemisphäre), während von einer Sclerose der Seitenstränge, wie solche nach den Symptomen ebenfalls anzunehmen war, nichts nachgewiesen werden konnte. Noch bemerkenswerther ist der dritte von R. Schulz mitgetheilte Fall, in welchem bis zum Tode keine andere Diagnose, als diejenige auf Lateralsclerose gestellt werden konnte. Die Section ergab statt der erwarteten sclerotischen Degeneration der Seitenstränge einen ganz bedeutenden Hydrocephalus internus; von einer Degeneration im Rückenmark war keine Spur vorhanden trotz des ganz ausgeprägten einer Seitenstrangsclerose entsprechenden Symptomencomplexes. Westphal hebt in seiner Abhandlung (Charité-Annalen, 1876) hervor, dass es wohl berechtigt erscheint, anzunehmen, dass einem unter dem Krankheitsbilde der amyotrophischen Lateralsclerose auftretenden Symptomencomplex sehr verschieden localisirte Rückenmarksaffectionen zu Grunde liegen können. Dass solche Fälle, in denen es sich um verschieden localisirte Myelitiden handelt, nicht selten als besondere Form von Rückenmarkserkrankung, speciell als primäre Seitenstrangsclerose beschrieben worden, ist mehr als wahrscheinlich, zumal, wenn, wie es gewöhnlich der Fall ist, der Beobachter den Kranken nur während eines gewissen Abschnittes des Krankheitsverlaufs zu sehen Gelegenheit hat.

Leyden spricht seine Verwunderung darüber aus, dass plötzlich, nachdem Charcot das klinische Bild der symmetrischen Lateralsclerose im Zusammenhang aufgestellt hatte, und dasselbe sowohl in Frankreich, als auch in Deutschland mit grossem Beifall aufgenommen worden war, zahlreiche Beobachtungen von verschiedenen Autoren veröffentlicht wurden (freilich ohne die Controle des anatomischen Befundes), welche mit der Charcot'schen Krankheit identisch sein sollten, trotzdem man dieselbe bisher so selten bei Sectionen constatiren konnte.

Charcot sieht die Seitenstrangsclerose als eine primäre an, in-



dem er sich auf seine klinische Erfahrung stützt, dass Parese und Contracturen der Atrophie vorangehen, dass also die Pyramidenseitenstränge früher ergriffen werden, als die graue Substanz.

Leyden hält es nicht für ausgeschlossen, dass bei der gleichmässigen Verbreitung über die ganze motorische Bahn der Process an verschiedenen Punkten der Leitungsbahn beginnen und von hier aus sich über die ganze Ausdehnung derselben verbreiten könne.

Kahler und Pick nehmen für die Fälle mit vorangehender Lähmung und Rigidität eine zuerst und am intensivsten in den Pyramidenbahnen auftretende Degeneration an und führen die Erkrankung mit Muskelatrophie und Schlaffheit auf ein wenigstens anfängliches Vorherrschen in den grauen Vordersäulen oder den peripherischen Gebieten zurück.

Shaw kommt zu dem Schluss, dass in seinem Falle die Atrophie der Ganglienzellen der grauen Substanz das Primäre sei, und sieht die Veränderung in den Seitensträngen als secundär an, ähnlich derjenigen nach primären Hirnläsionen.

R. Schulz verneint nach den bis zum Jahre 1879 vorhandenen Sectionsbefunden eine primäre Sclerose der Seitenstränge und nimmt an, dass die verschiedensten Ursachen der Krankheit zu Grunde liegen können, bald eine secundäre Degeneration der Seitenstränge, bald nur eine functionelle Störung bei Gehirnaffectionen irgend welcher Art, jedenfalls eine die Seitenstränge in Mitleidenschaft ziehende Ursache.

In unserem Falle können wir uns auch nur für eine functionelle Affection der Pyramidenseitenstränge erklären, da ja der objective Befund ein negativer ist; die geringen Blutungen, welche sich in der weissen Substanz vorfinden, sind theils zu unbedeutend, um die ausgesprochenen spastischen Erscheinungen erklären zu können, theils so unregelmässig vertheilt, dass eine Beschränkung auf die Pyramidenseitenstränge nicht nachweisbar ist. Ausserdem ist das Alter der Blutungen offenbar ein zu geringes, um die Jahre lang vorher schon vorhandenen Contracturen erklären zu können. Ebensowenig kann eruirt werden, wodurch diese functionelle Störung hervorgerufen ist. Ob es sich um eine Störung handelt, welche von einer Syringomelie des Lendenmarks, für die sich ja geringe mikroskopische Merkmale vorgefunden haben, ausgegangen ist, oder ob die Functionsstörung vielleicht durch einen Hirntumor veranlasst ist, kann leider nicht entschieden werden, da eine genauere Untersuchung des Gehirns nicht hat stattfinden können.

Ebenso ist es sehr schwierig, die Hyperämie des Rückenmarks und die Blutungen in der Rückenmarkssubstanz zu erklären. Gegen eine Apoplexia spinalis spricht der allmähliche Beginn der Lähmungen ohne erhebliche Schmerzempfindungen, das Fehlen von Anästhesie und

Blasenlähmung. Auch ein Trauma ist weder anamnestisch noch objectiv nachzuweisen. Bei Rückenmarkstumoren würden die Blutungen mehr auf einen circumscripten Punkt beschränkt sein und sich nicht über das ganze Rückenmark hinziehen. Primäre Erkrankung der Rückenmarksgefässe mit aneurysmatischen Erweiterungen, wie solche oft im Gehirn den Anlass zu Blutungen geben, ist nicht zu constatiren. Für entzündliche Vorgänge im Rückenmark fehlt es an jeglichem Anhaltspunkt.

Es bleibt uns somit nur übrig, eine *hämorrhagische Diathese* im Bereich des Rückenmarks anzunehmen, wahrscheinlich hervorgerufen durch die schon bestehende ältere Erkrankung der Medulla spinalis; dadurch würde auch die regellose Verbreitung über das ganze Rückenmark hin erklärt werden können.

Der Befund in den grauen Vorderhörnern und deren Ganglienzellen ist der gewöhnliche und erklärt ohne Weiteres die ausgedehnte Muskelatrophie.

Epikrise.

Aus dem Erörterten geht hervor, dass eine unter dem klinischen Bilde der amyotrophischen Lateralsclerose verlaufende Krankheit durchaus nicht immer eine nachweisbare Affection der Pyramidenseitenstränge erkennen lässt. Der Name „amyotrophische Lateralsclerose“ ist deshalb auch nicht für alle Fälle berechtigt. *Abgesehen davon*, dass die Bezeichnung theils aus dem klinischen Verlauf, theils aus dem anatomischen Befund entnommen und schon aus diesem Grunde nicht besonders empfehlenswerth ist, octroyirt sie dem unparteiischen Beobachter ein anatomisches Substrat, das nicht in allen Fällen vorhanden ist. Die zahlreichen unter dem Namen der amyotrophischen Lateralsclerose veröffentlichten Fälle sind darauf hin zu prüfen. Unseren Fall können wir als *eine Uebergangsform* zwischen der sogenannten amyotrophischen Lateralsclerose, der progressiven Muskelatrophie und der spastischen Spinalparalyse ansehen und wohl am besten als „*spastisch-atrophische Lähmung*“ bezeichnen. Er könnte somit als ein Beweis für die von *Leyden* gegenüber *Charcot* vertretene Ansicht gelten, dass man es hier nicht immer mit einer von ähnlichen Krankheitsformen scharf abzugrenzenden Affection zu thun hat, sondern dass Uebergangsformen zu verwandten Krankheiten sicher existiren.



XVII.

Ueber Darm-Desinfection und ihren Einfluss auf den Verlauf des Ileotyphus.

Von

Dr. Arnold Hiller,

Privatdocent an der Universität Breslau.

I. Wege und Ziele der Darm-Desinfection.

Die Erfolglosigkeit der bisherigen Versuche, den Darmcanal wirksam zu desinficiren, hat ihren Grund in den Eigenschaften der verwendeten Desinfectionsmittel. Ein Theil derselben ist in Wasser löslich und wird daher schon im Magen oder obersten Theil des Dünndarms resorbirt, gelangt also gar nicht in den Darm; hierher gehören die Milchsäure, Benzöesäure, Salicylsäure und ihre Salze, Carbolsäure, Sublimat, Lysol und andere. Die Mehrzahl derselben ist ausserdem noch in der wirksamen Dosis für den menschlichen Körper giftig. Eine andere Gruppe von Mitteln ist zwar schwerlöslich, gewährt also wohl die Möglichkeit, den Darmcanal in seiner ganzen Länge zu durchwandern, besitzt jedoch einestheils eine zu geringe antiseptische und antiparasitische Wirksamkeit und gelangt anderntheils wegen der Schwerlöslichkeit nur zu unvollkommener Vertheilung im Darminhalt. Zu dieser Gruppe gehören Calomel, Jodoform, Bismuthum salicylicum, Tribromphenol, Naphtalin (Rossbach) und pulverisirte Kohle (Bouchard)[1]). Hierzu kommt noch das Bedenken, dass bei der Mehrzahl der infectiösen Krankheitsprocesse des Darms die Krankheitserreger

---

1) Rossbach, Ueber eine neue Heilwirkung des Naphtalin. III. Congress für innere Medicin. 1884. — Vergl. Fürbringer, Zur Würdigung der Naphtalin- und Calomeltherapie des Unterleibstyphus. Deutsche med. Wochenschrift. 1887. No. 11, 12 u. 13. — Am eingehendsten und bis in die neueste Zeit hat sich wohl Bouchard mit der Darmdesinfection beschäftigt. Bereits 1884 (Internat. med. Congress in Copenhagen) forderte er, dass das Antisepticum schwer löslich und „fein pulverisirt“ sein müsse. In zahlreichen kleineren Mittheilungen hat er seine Erfahrungen veröffentlicht. Vergl. besonders Thérapeutique des maladies inectieuses. Antisepsie. Paris 1889.



nur zum Theil auf der Oberfläche der Schleimhaut und im Darminhalt, zum grössten Theil aber in den Lymph- und Chylusgefässen und in den Lymphfollikeln des Darms sitzen und gerade hier ihre gefährliche, den Körper schädigende Lebensthätigkeit entfalten; so beim Ileotyphus, bei der Cholera asiatica und wahrscheinlich auch der Cholera nostras, und bei der Ruhr.

In jüngster Zeit hat man noch versucht, zusammengesetzte Desinfectionsmittel herzustellen, welche an sich in Wasser unlöslich sind und erst im oberen Abschnitt des Dünndarms unter Einwirkung des Pankreassaftes sich in die wasserlöslichen Bestandtheile spalten. Zu diesen Substanzen gehören das Salol (Salicylsäure und Carbolsäure), Kresalol (Salicylsäure und Kresol), Betol (Salicylsäure und β-Naphtol), Benzonaphtol (Benzöesäure und β-Naphtyläther) und einige ähnlich zusammengesetzte. Ich habe sie sämmtlich angewendet. Für die Mehrzahl derselben gilt das, was oben über die Salicylsäure, Benzöesäure und Carbolsäure gesagt ist, nur mit dem Unterschiede, dass die Resorption erst im oberen Theil des Dünndarms erfolgt; in das Colon jedenfalls gelangen sie nicht. Kresol und Naphtol sind zwar unlöslich, wie Naphthalin, haben aber gerade deshalb auch nur eine unvollkommene Desinfectionswirkung auf den Darminhalt. Betol ist ausserdem giftig. Vor Naphthalin, Jodoform, Benzöesäure, Carbolsäure u. a. haben diese Substanzen allerdings den schätzbaren Vorzug voraus, dass sie den Geruch und Geschmack nicht belästigen und sich daher leicht einnehmen lassen.

Ich bin seit Frühjahr 1892 mit Versuchen beschäftigt, ein Darm-Desinficiens herzustellen, welches den oben gestellten Forderungen entspricht.

Mein Hauptaugenmerk richtete ich dabei von Anfang an auf die Kresole, d. h. die der Phenolreihe angehörenden höher siedenden, zwischen 185° und 205° übergehenden Destillationsproducte des Theers (Ortho-, Para- und Meta-Kresol), welche die hauptsächlich wirksamen Bestandtheile der rohen Carbolsäure sind und auf deren hohen Desinfectionswerth zuerst C. Fränkel[1]) aufmerksam machte. A. Henle[2]) wies nach, dass die Kresole auch der hauptsächlich wirksame Bestandtheil des Creolins sind und dass ihr Desinfectionswerth gegenüber Staphylococcus pyogenes aureus und Typhusbacillen mit ihrem Siedepunkt steigt, ferner dass das Gemisch der 3 Kresole stärker wirkt, als Ortho- und Parakresol für sich allein. H. Hammer[3]) hat sodann den

1) Zeitschrift für Hygiene. 1889. Bd. 6. S. 521.
2) Archiv für Hygiene. 1889. Bd. 9. S. 188.
3) Archiv für Hygiene. 1891. Bd. 12. S. 359.



Desinfectionswerth der Kresole (des natürlichen Gemisches, wie es im Destillat aus Theeröl enthalten ist) ziffermässig festgestellt und ermittelt, dass bereits ein Gehalt von 0,5 pCt. Kresol, in wässeriger Lösung mittels kresotinsauren Natriums, schon nach 5 Minuten alle zur Untersuchung herangezogenen Bakterien (Cholera, Typhus, Tetragenus, grüner Eiter, Staphylococcus p. a., Prodigiosus) sicher abtödtet, mithin den Desinfectionswerth der Carbolsäure um das 5- bis 6-fache übertrifft.

Was die Kresole, ausser dieser stark antiparasitischen Wirkung, zur Desinfection des Darmcanals noch besonders geeignet erscheinen liess, war

1. ihre Unlöslichkeit in Wasser; sie lösen sich nur in Mineralsäuren, starken Alkalien, Seifen und gewissen Salzlösungen (kresotinsaures Natrium). Da der Darmsaft schwach alkalisch ist und der Darminhalt Seifen enthält, so würden also nur verhältnissmässig geringe Mengen des eingefürten Kreosols in Lösung übergehen und resorbirt werden.

2. Die Kresole gehen mit den Bestandtheilen des Nahrunggemisches, soviel bis jetzt bekannt ist, keinerlei Verbindungen oder Zersetzungen ein; sie bleiben mithin im Verlaufe des ganzen Darmcanals, von der Magenpforte bis zum After, unverändert wirksam.

3. Sie wirken in der Verdünnung von 0,5 pCt. nicht ätzend, nur schwah reizend auf die Darmschleimhaut ein; in concentrirter Lösung oder Verdünnung dagegen wirken sie stark reizend (Erbrechen).

4. In mässiger Menge resorbirt, sind sie für den menschlichen Körper nach den bisherigen Erfahrungen nicht giftig. Zwar fehlt es bis jetzt an einem bestimmten Maass für die Grenze, bis zu welcher sie vom Körper ohne Nachtheil vertragen werden. Ich kann nur angeben, dass die Kresole in der Menge von 1,5 bis 2,0 g pro die mehrere Tage hindurch in den Darmcanal eingeführt keinerlei Vergiftungserscheinungen hervorgerufen haben. Versuche an kleineren Thieren, welche Hammer anstellte, haben ergeben, dass Kresollösungen bei der Resorption in erheblich geringerem Grade giftig wirken als die Carbolsäure. Man berücksichtige dabei, dass die Kresole wegen ihrer grösseren desinficirenden Wirksamkeit auch stets in erheblich geringerer Concentration zur Anwendung gelangen, als die Carbolsäure.

Die einzige Schwierigkeit, welche bei der Anwendung der Kresole zur Darmdesinfection zu überwinden blieb, war die Art ihrer Darreichung. Mannigfache Erwägungen und Versuche führten mich zu der Ueberzeugung, dass die Emulsionsform für die Kresole die in jeder Beziehung geeignetste Darreichungsform ist. Dass Kresole in der Emulsion noch antiparasitisch wirksam sind, ist vom Creolin her bekannt und von



C. v. Esmarch[1]) und J. Eisenberg[2]) bakteriologisch nachgewiesen worden. A. Henle fand sogar, dass die Emulsionsform die antiparasitische Wirksamkeit noch erhöht (Mitwirkung der emulgirenden Seife).

Die Emulsion fertig bereitet, zweistündlich einen Esslöffel voll, einnehmen zu lassen, verbietet sich aber durch den schlechten theerähnlichen Geruch und Geschmack der Kresole, welcher durch kein Corrigens ganz zu verdecken ist. Die Kranken würden sich einfach weigern, eine widerliche und ekelerregende Arznei Tage, ja Wochen lang einzunehmen. Ich erinnere nur an die Erfahrungen mit dem Creolin. Dazu kommt noch, dass auch die Wirksamkeit fertig bereiteter Emulsionen, wie v. Esmarch nachgewiesen hat, beim Stehenlassen schon nach 24 Stunden erheblich abnimmt.

Es musste daher darauf gesonnen werden, die Kresole mit einem Emulgens und einem Emulgendum in eine solche Verbindung zu bringen, dass sie, in Gelatinekapseln eingenommen, erst im Darmcanal durch Vermischung mit dem wässerigen Darminhalt die Emulsion bilden.

Es lag anfänglich nahe, die Kresole zugleich mit Harzseife in aromatischen Kohlenwasserstoffen aufzulösen, ähnlich wie im Creolin, aber ohne die scheusslich riechenden und schmeckenden Pyridinbasen und anderen Bestandtheile desselben. Eine solche Lösung giebt auch mit Wasser schnell eine gute Emulsion; aber sie zerfrisst die Gelatinekapseln. Auch bewirken die schon bei Körperwärme theilweise flüchtigen Kohlenwasserstoffe unangenehmes Aufstossen (Benzol, Toluol, Xylol u. a.), welches stundenlang anhält.

Nach vielfachen Versuchen ist es mir gelungen, die Kresole auch mit einem fetten Oel (Olivenöl, Ricinusöl) und Seife (Harzseife, Kaliseife) in eine klare Lösung zu bringen, welche mit Wasser unter leichtem Umschütteln, zumal bei Körperwärme, eine Emulsion bildet, die noch vollständiger wird nach Hinzumischung von Galle und Pankreassaft, also im Darmcanal. Diese Lösung erfüllt also die Forderung, dass die Emulsion sich erst im Dünndarm bildet. Sie zerstört ferner die Gelatinekapseln bei zweckmässiger Art der Füllung nicht. Sie lässt sich also bei Kranken, welche noch schlucken können, ohne Belästigung des Geruchs- und Geschmacksinnes in den Darmcanal einführen.

Von den Fetten und fetten Oeben der Nahrung ist bekannt, dass sie durch Einwirkung des Pankreassaftes zu einem Theile zerlegt werden in Fettsäuren bezw. Oelsäure und Glycerin, von welchen die ersteren

1) Centralblatt für Bakteriol. u. Parasitenkunde. 1887. Bd. 2. No. 10 u. 11.
2) Wiener med. Wochenschrift. 1888. No. 17.



sich mit den Alkalien des Pankreassaftes und der Galle zu Seifen verbinden. Diese Seifen wirken im Verein mit den Gallensäuren emulgirend auf die unzersetzten Fette und Oele ein, gleichzeitig erhöhen Galle und Pankreassaft sowohl die Capillarität (Filtration), als auch die Diffusibilität der Fette (v. Wistinghausen). Diese Veränderungen sind es, welche die Resorption der Fette und Oele der Nahrung in der Darmwand ermöglichen. Dieselbe erfolgt bekanntlich in der Weise, dass der verseifte Theil der Fette mit den anderen gelösten Stoffen der Nahrung durch Diffusion unmittelbar in den Chylus- und und Blutstrom gelangt, während der emulgirte Theil mit seinen kleinsten molekularen Fetttröpfchen durch eine Art von Filtration durch das Zottenepithel hindurch in die Chylusgefässe und Lymphfollikel der Darmschleimhaut, ja noch weit darüber hinaus, gelangt.

Den gleichen Weg, wie die molecularen Fetttröpfchen der Nahrung, nehmen bekanntlich auch die in den Darmkanal gelangten pathogenen Microorganismen, insbesondere die Bacillen der Cholera asiatica und des Typhus abdominalis. Bei der Cholera werden die Kommabacillen nicht blos im Darminhalt, sondern auch stets mehr oder weniger reichlich in den Chylusgefässen und Follikeln der Darmschleimhaut gefunden (Rob. Koch); ja, sie dürften gerade hier ihre besonders deletäre Lebensthätigkeit entfalten, da die Bacillen, wie Hüppe nachgewiesen hat, gerade beim anaërobischen Wachsthum viel Gift, beim aërobischen Wachsthum (künstlichen Culturen) wenig Gift bilden, und andererseits die entzündete transsudirende Schleimhaut offenbar wenig oder gar nichts resorbirt. Beim Typhus sind die Follikel und Peyer'schen Haufen, welche die erste Halte-Station für den Chylusstrom in der Dünndarm- und theilweise auch Dickdarmschleimhaut bilden, bekanntlich der eigentliche Sitz der Bacillen-Vegetation und damit der Herd der typhösen Erkrankung.

Wir dürfen wohl annehmen, dass die molecularen Fettkügelchen unserer Kresol-Oel-Emulsion in der Darmschleimhaut genau den gleichen Weg nehmen werden, wie die Bacillen der genannten beiden Krankheiten. Wir hätten somit in unserer Darreichungsform die Möglichkeit, mit dem bacillentödtenden Mittel auf den Krankheitsherd der Cholera und des Ileotyphus unmittelbar einzuwirken, — vorausgesetzt, dass die Resorption der Fette bei beiden Krankheiten in gleicher Weise erfolgte, wie auf der gesunden Schleimhaut.

Für die Cholera müssen wir diese Voraussetzung leider verneinen. Die entzündete, ihrer Epitheldecke beraubte, in das Darmrohr hinein Flüssigkeit absondernde und in gesteigerter peristaltischer Bewegung befindliche Darmwand resorbirt offenbar nichts, geschweige denn Fettkügelchen. Es kommt hinzu, dass Cholerakranke gewöhnlich erst in

die ärztliche Behandlung gelangen, wenn zu der Diarrhoe bereits ausgesprochene Intoxication sich gesellt hat. Alsdann nützt aber eine Tödtung der Bacillen, falls sie in der Darmschleimhaut wirklich gelänge, offenbar eben so wenig, wie die Verhaftung eines Brandstifters dann, wenn das Haus bereits lichterloh brennt, den Brand zu hindern vermag. Höchstens wird durch diese Maassregel bewirkt, dass der Brandstifter (Cholerabacillus) nicht auch noch andere Häuser in Brand steckt. Thatsächlich haben auch die bisher bei Cholerakranken gemachten Erfahrungen die Wirkungslosigkeit aller in den Darm eingeführten Desinfectionsmittel ergeben [Rumpf[1]), P. Guttmann[2])]. Dasselbe dürfte auch für die Cholera nostras und den acuten Darmkatarrh (Diarrhöe) gelten.

Dagegen liegen für den Ileotyphus meines Wissens bis jetzt keine Erfahrungen vor, aus welchen man schliessen könnte, dass die molekulare Fettresorption im Ileum verhindert sei; wenigstens lässt sich dies nicht annehmen innerhalb der ersten beiden Wochen der Krankheit, zumal wenn keine starke Diarrhöe vorhanden ist. Diese beiden Wochen bilden aber auch die zeitlichon Grenzen, innerhalb welcher die Darmdesinfection noch mit Aussicht auf Erfolg, d. i. auf Abkürzung und Milderung des weiteren Krankheitsverlaufs, unternommen werden kann. In späteren Stadien der Krankheit kann die Darmdesinfection nur noch durch Verhinderung des Meteorismus und der Gasspannung im Darmrohr, also durch Verminderung der Gefahr der Darmperforation, sowie durch Reinigung und aseptische Heilung der Geschwürsflächen in der Schleimhaut nützen. Dagegen kann sie die bereits ausgeübten (narkotischen) Giftwirkungen des Bacillus und seine Metastasen in anderen Organen selbstverständlich nicht mehr rückgängig machen.

II. Praktische Erfahrungen.

a) Bakteriologische Prüfung.

Obwohl für die Kresole bereits ausreichende Erfahrungen über die antiparasitische Wirksamkeit (vgl. oben) vorliegen, so war es doch aus mehrfachen Gründen wünschenswerth, für das vorliegende Präparat, die Kresol-Oel-Seifelösung — ich nenne sie für die Folge kurz Enterokresol — den Desinfectionswerth genauer festzustellen. Dieser Aufgabe hat sich Herr Hofrath Prof. Dr. A. Gärtner in Jena freundschaftlichst unterzogen, indem er die Wirksamkeit des Mittels auf Choleravibrionen und Typhusbacillen feststellte.

Ich lasse die Ergebnisse hier folgen.

1) Deutsche med. Wochenschrift. 1992. S. 877.
2) Berliner klin. Wochenschrift. 1892. No. 41.



1. Cholera nostras.

Bouilloncultur, 24 Stunden alt. 5 ccm vermischt mit
1. 5 ccm Enterokresol - Emulsion 3 pCt.
2. 5 „ „ „ 2 „
3. 5 „ „ „ 1 „

Von der Mischung wurde nach Ablauf bestimmter Zeitabschnitte geimpft auf frische Nährflüssigkeit, letztere in den Brutapparat gestellt und 14 Tage lang beobachtet.

	Dauer der Einwirkung: 2 Min.	5 Min.	10 Min.	25 Min.
1. Enterokresol 1,5 pCt. = 0,187 pCt. Kresol.	0	0	0	0
2. Enterokresol 1 pCt. = 0,125 pCt. Kresol.	+++	++	0	0
3. Enterokresol 0,5 pCt. = 0,062 pCt. Kresol.	+++	+++	+++	++
Controle 1 [1])	+++			
Controle 2	+++			
Controle 3	+++			

2. Cholera asiatica.

3 Tage alte Bouilloncultur. Mischung wie oben.

	2′	5′	10′	15′	30′	60′
Enterokresol 1 pCt. = 0,125 pCt. Kresol	+++	0	0	0	0	0
Enterokresol 0,5 pCt. = 0,062 pCt. Kresol	+++	+++	+++	+++	++	++
Controle 1 [2])	+++					
Controle 2	+++					

Es werden somit Cholerabacillen durch die Enterokresol-Emulsion schon bei einem Gehalt von 0,125 pCt. Kresol nach einer Einwirkung von 10 Minuten sicher abgetödtet.

3. Ileotyphus.

Bouilloncultur, 4 Tage alt. 5 ccm Cultur vermischt mit 5 ccm Enterokresol-Emulsion 3 pCt.

	3′	5′	10′	25′
Enterokresol 1,5 pCt. = 0,187 pCt. Kresol	0	0	0	0
Controle (wie oben)	+++			

Aus dieser Beocachtungreihe geht hervor, dass Typhusbacillen (in Bouillon) durch die Enterokresol-Emulsion schon bei einem Gehalt von 0,187 pCt. Kresol innerhalb 3 Minuten ab-

1) 1 Oese Cultur + 2 Oesen Emulsion.
0 = kein Wachsthum.
+ = Wachsthum. +++ = starkes Wachsthum.

2) 1 Oese Bouilloncultur + 1 Oese Emulsion.

getödtet worden sind. Bei längerer Einwirkung würden wahrscheinlich schon schwächere Concentrationen genügen.

Dieses Ergebniss stimmt sehr gut überein mit den Resultaten A. Henle's (a. a. O. S. 217). Derselbe fand, dass eine aus Creolinöl, Seife und Kresol zu gleichen Theilen hergestellte Emulsion bei einem Gehalt von 0,166 pCt. Kresol schon nach 5 Minuten Typhusbacillen und Staphylococcus p. a. tödtete.

b) Die Dosirung.

Die Dosirung wird bestimmt durch die antiseptische und antiparasitische Wirkung des Präparats, d. i. durch den Procentgehalt desselben an Kresol und durch die Menge der täglich aufgenommenen Nahrung.

Will man nur antiseptisch auf den Darm einwirken, also insbesondere gasbildende Zersetzungen, welche die Ursache von Blähungen, Meteorismus und stinkenden Flatus sind, verhindern — das ist wohl der häufigste practisch ärztliche Anlass zur Anwendung von antiseptischen Mitteln —, so reicht nach den bisherigen Erfahrungen ein Gehalt von 0,3 pCt. Kresol im Darminhalt vollkommen aus, um Gährung und Eiweissfäulniss zu verhindern. Wer aber nur im Keimgehalt der Fäces ein zuverlässiges Kennzeichen für antiseptische Wirkung erblickt, der braucht einen Gehalt von 0,5 pCt. Kresol, um die Vermehrung aller Mikroorganismen unmöglich zu machen.

Für den Ileotyphus würde ein Gehalt von 0,175 pCt. Kresol ausreichen, um bei andauernder Einwirkung die Bacillen zu tödten. Da jedoch im Enterokresol ein Bruchtheil der Kresole in Seife gelöst, also wasserlöslich ist und im Darm resorbirt wird, so erachte ich zur wirksamen antibacillären Behandlung einen Gehalt von mindestens 0,25 pCt. Kresol im Dünndarminhalt für nothwendig.

Das Enterokresol wird gegenwärtig in solcher Concentration hergestellt, dass Gelatinekapseln mit 0,3 ccm Inhalt ungefähr je 0,1 g Kresol enthalten. Wir wählten die kleinere Kapselform, weil sie sich leichter schlucken lässt, jedenfalls nicht schwieriger als Pillen.

Die Nahrungsaufnahme eines Typhuskranken ist durchschnittlich gering. Die Nahrung hat meist flüssige Form und wird grösstentheils als Harn wieder ausgeschieden. Nehmen wir die täglich aufgenommene Flüssigkeit des Kranken zu 1 Liter an und die tägliche Harnmenge zu 600 ccm, so würden etwa 400 ccm Nahrung täglich in den Dünndarm gelangen. Rechnet man dazu 50 ccm Galle und Pankreassaft, so ergiebt sich eine tägliche Gesammtmenge von 450 ccm (was für die Mehrzahl der Fälle sehr reichlich bemessen sein dürfte).



Diese 450 ccm Dünndarminhalt erfordern zur Abtödtung der Typhusbacillen eine tägliche Kresolmenge von 1,12 g oder 12 Kapseln.

Gelänge es, einem Typhuskranken, welcher sich noch in der ersten Woche der Krankheit befindet, diese Anzahl Kapseln gleich am ersten Behandlungstage einzuverleiben, wahrlich die Wirkung müsste eine vollkommene sein! Leider aber gelingt das, wie die bisherige Erfahrung mich lehrte, nicht oder nur in den seltensten Fällen. Die Anwendung des Enterokresols erfordert bei den meisten Kranken eine gewisse Gewöhnung, die sich jedoch in der Regel schnell gewinnen lässt.

Ich verordnete bisher so, dass ich überhaupt nur 3mal täglich Kapseln nehmen lasse, stets $1/2$—1 Stunde nach genossener Nahrung, stets mit etwas Wasser oder irgend einer anderen Flüssigkeit. Das 1. Mal lasse ich 1 Kapsel, das 2. Mal 2, das 3. Mal 3 Kapseln nehmen, — also am 1. Tage 6 Kapseln. Werden dieselben gut vertragen, so bleibe ich am 2. Tage zunächst bei 3 Kapseln pro dosi, so dass pro die 9 Kapseln genommen sind. Je nachdem dieselben gut vertragen werden oder Beschwerden hervorrufen, steige ich am 3. Tage sogleich auf 4 Kapseln pro dosi = 12 pro die, oder bleibe noch auf der Dosis von 3 Kapseln. Jedenfalls wird man in jedem einzelnen Typhusfalle versuchen müssen, die Maximaldosis von 12 Kapseln pro Tag so früh als möglich zu erreichen, wenn möglich schon am 2. oder 1. Behandlungstage. —

Um blos gährung- und fäulnisshemmend auf den Darminhalt einzuwirken, müssen wir behufs Feststellung der erforderlichen Dosis Enterokresol die Nahrungsaufnahme eines verhältnissmässig Gesunden zu Grunde legen.

Ein bestimmtes Maass für dieselbe lässt sich jedoch nicht aufstellen, da sie individuell sehr verschieden ist. Wir können nur Durchschnittszahlen angeben, welche gewonnen sind aus den von den Physiologen und Hygienikern zahlreich ausgeführten Bestimmungen der täglichen Ausscheidungen eines Erwachsenen an Harn und Koth.

Nach Wolf und Lehmann[1]) beträgt die tägliche Ausscheidung

erwachsener Männer	150 g	Fäces	und	1500 g	Urin,
„ Frauen	45 „	„	„	1350 „	„
von Knaben	110 „	„	„	570 „	„
„ Mädchen	25 „	„	„	450 „	„

Donders giebt die tägliche Kothmenge für den Erwachsenen auf 131 g, Vierordt dagegen auf 170 g an. Wir können demnach wohl

1) In Roth und Lex, Handbuch der Militär-Gesundheitspflege. Berlin 1872. Bd. I. S. 417.



150 g täglicher geformter Kothmenge als Durchschnittszahl annehmen. Nach Berzelius und v. Liebig enthalten dieselben noch 75 pCt. Wasser; die organischen Bestandtheile betragen im Durchschnitt 21,72 pCt. (wovon 2 pCt. auf den Stickstoff kommen), die Asche 3,28 pCt.

Da der Darminhalt im Dünndarm noch breiig ist und erst im Dickdarm mehr und mehr eindickt und formbar wird, so ist nothwendig auch das Volum der als 150 g geformten Koths abgehenden Nahrungsmasse in den oberen Darmabschnitten ein erheblich grösseres. Wir werden nicht weit fehlgehen, wenn wir das Volumen dieses Nahrungsbreies im Dünndarm auf ungefähr 600 ccm, im Anfangstheil des Colon noch auf 300 ccm schätzen.

Um in diesen 600 ccm den Eintritt gasbildender Zersetzungen zu verhindern, würde ein Gehalt von 0,3 pCt. Kresol in Emulsion erforderlich sein, was einer Tagesdosis von 1,8 g Kresol oder 18 Kapseln entspricht. Ich bemerke jedoch schon hier, dass man in Wirklichkeit in den meisten Fällen bereits mit der halben Dosis ($3 \times 3 = 9$ Kapseln) auskommt, um Blähungen, Auftreibung des Leibes nach dem Essen, Kollern und Meteorismus zum Schwinden zu bringen. In dem Maasse, als sich der Nahrungsbrei eindickt, wird auch der Kresolgehalt grösser. So erklärt es sich, dass nach meinen Erfahrungen jene Tagesdosis von 9 Kapseln (3×3) auch ausreicht, um im Dickdarm Fäulniss des Koths bis zum Auftreten stinkender Endproducte (H_2S, H_3N, CH_4) zu verhindern.

Es frägt sich nun, wie lange man Enterokresol darreichen muss, um den Darmcanal in seiner ganzen Länge zu desinficiren. Offenbar so lange, als die genossene Nahrung Zeit braucht, um als Koth wieder den Körper zu verlassen. Diese Zeit ist, wie ich durch zahlreiche Beobachtungen festgestellt habe, bei den einzelnen Personen und Krankheiten sehr verschieden, jedenfalls viel länger, als man gewöhnlich annimmt. Sie beträgt beim Gesunden etwa 3 Tage (P. Jaschtschenko[1]), ist jedoch bei träger Verdauung und Atonie sehr viel grösser, bei Diarrhöe und nach Abführmitteln erheblich geringer. — Handelt es sich nur darum, gasbildende Zersetzungen im Dünndarm zu verhindern, so sieht man, da die Nahrung den Dünndarm beim Gesunden schon innerhalb 12 Stunden durchwandert, gewöhnlich schon am 2. Tage der Kresolbehandlung einen deutlichen Nachlass der Gasentwickelung. Ich lasse daher die Enterokresolkapseln 3 mal täglich 3 Stück, bei Dünndarmgasentwickelung wenigstens 2 Tage lang, bei Dickdarmfäulniss wenigstens 4—5 Tage lang einnehmen und habe bisher stets den beabsichtigten Zweck damit erreicht.

1) St. Petersburger med. Wochenschrift. 1888. No. 29.



c) Erfahrungen bei Gesunden und Leichtkranken.

Die Erfahrungen an 2 Gesunden und 5 Leichtkranken — davon 3 mit Symptomen von Dünndarmgasentwickelung, 2 mit den Zeichen der Dickdarmfäulniss — ergaben, dass das Enterokresol in der angegebenen Dosis volle 8 Tage lang, wahrscheinlich noch länger, gut vertragen wird und keinerlei unangenehme Nebenerscheinungen, welche als Intoxication gedeutet werden könnten, wie z. B. Uebelkeit, Erbrechen, Herzschwäche, Collaps, Albuminurie, hervorgerufen hat. Das Allgemeinbefinden war stets ein andauernd gutes, ja durch den Fortfall der Beschwerden (Blähungen, Meteorismus) meistens sogar besseres. Die einzige Unbequemlichkeit, welche öfters auf Befragen angegeben wurde, bestand in dem Aufstossen nach Kresol, $^1/_2$—2 Stunden nach dem Einnehmen, aber gewöhnlich nur in den ersten beiden Tagen. Sollte der theerähnliche Geruch, z. B. bei Damen, unangenehm sein und Widerwillen hervorrufen, so lasse man ein paar Pfeffermünzplätzchen oder dergleichen in den Mund nehmen.

Meistens liegt wohl den Zersetzungen des Darminhalts eine Atonie der Darmmusculatur und dadurch bedingte Trägheit der Darmbewegungen zu Grunde. In solchen Fällen kann man durch gleichzeitige Anregung der Darmperistaltik, welche zugleich schnellere Entfernung der faulenden Massen aus dem Darm bewirkt, (Rheum- oder Aloëpillen, Ol. Ricini, Cascara Sagrada u. A.) die Wiederherstellung vollkommenen Wohlbefindens wesentlich beschleunigen. —

Der Urin wurde stets eiweissfrei gefunden. In 2 Fällen wurde er täglich auch auf Kresol untersucht. Eine vorher angestellte Probe mit reinem Kresol in Wasser ergab, dass die Landolt'sche Phenolprobe mit Bromwasser[1]) auch für Kresole sehr empfindlich ist. (Man versetzt den Harn reichlich mit Bromwasser 5 : 100 und zwar so lange, bis die dadurch entstehende Gelbfärbung des Harns beim Umschütteln nicht mehr verschwindet. Ist Phenol oder Kresol auch nur in sehr geringer Menge im Urin enthalten, so entsteht sofort eine milchige Trübung durch Tribromphenol, welches sich beim Stehen am Boden in Form feiner seideglänzender Nadeln abscheidet.) In dem einen Falle habe ich während der 5 tägigen Kresolbehandlung keine Trübung durch Bromwasser erhalten; in dem anderen Falle war vom 3. Tage ab bis zum Ende der Behandlung (7 Tage) eine leichte Trübung vorhanden, die aber keinen sichtbaren Bodensatz bildete.

Ich halte somit den Uebergang von Kresol in den Harn wohl für möglich, doch dürfte ein solcher nur in geringem Umfange stattfinden.

1) Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft. Bd. IV. S. 770.



d) Erfahrungen bei Typhuskranken.

Eine Typhusepidemie, welche in Neustadt a. d. Haardt (Bayerische Pfalz) von Mitte August bis December 1892 herrschte (334 Erkrankungen mit 17 Todesfällen), gab erwünschte Gelegenheit zur Prüfung des Mittels. Herr Dr. Hermann Kölsch, dirigirender Arzt des dortigen Krankenhauses „Hetzelstift“, hat die Güte gehabt, bei 12 Typhuskranken die Behandlung mit Enterokresol von Anfang bis zu Ende durchzuführen. Da bei diesen Kranken keinerlei andere Mittel, auch keine Bäder in Anwendung kamen, so sind diese Beobachtungen für die Beurtheilung der Wirksamkeit der Enterokresolbehandlung von besonderem Werth.

Bezüglich der Verordnung hatte ich den Rath gegeben, nur 3mal am Tage Kapseln zu geben, um den Kranken nicht durch häufiges Einnehmen zu belästigen und Zeit für die Ernährung zu lassen. Dass die letztere dort in guten Händen war, dafür bürgt mir die Mittheilung des Collegen Kölsch: „die Verpflegung ist nach jeder Richtung hin gut zu nennen. Als Krankenpflegerinnen fungiren Pflegeschwestern des Frauenvereins zum rothen Kreuz“. Um die Kranken allmählich an die Kresolbehandlung zu gewöhnen, rieth ich, nach folgendem Schema zu verfahren:

Behandlungstag:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
Zahl der Kapseln:	3	6	6	6	9	9	9	12	12	12	9	9	9	6	6	6

Selbstverständlich sollte die Behandlung so früh als möglich begonnen werden, thunlichst schon in der 1. Krankheitswoche. Leider war dies, wie wir unten sehen werden, nur in 6 von den 12 Fällen möglich.

Ehe ich auf die Fälle selbst eingehe, lasse ich den zusammenfassenden Bericht des Herrn Collegen Kölsch an mich vom 13. Februar 1893 folgen:

„Die Kresolbehandlung wurde von den männlichen Patienten ausnahmslos gut ertragen. Bei den weiblichen Kranken wurde anfänglich Widerspruch erhoben, angeblich wegen Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln; später schwand dieser auch hier. Besondere Belästigungen, namentlich Aufstossen, wurden nur vereinzelt und vorübergehend geklagt.

Andere therapeutische Mittel und sonstige Maassnahmen (Bäder) wurden bei den mit Enterokresol behandelten Patienten nicht angewendet.

Was die Wirkung des Enterokresol auf den Verlauf des Typhus, auf Temperatur, Puls und Zahl der Stühle anbetrifft, so verweise ich auf die beiliegenden Tabellen.



Appetitmangel war stets bis zur Reconvalescenz stark ausgesprochen. Zunge etwas belegt, oft leicht trocken (wie lackirt), aber selten borkig; nur vereinzelt fand sich Fuligo.

Die Stühle waren niemals abnorm häufig; zeigten aber gewöhnlich in Consistenz und Farbe den Charakter der Typhusstühle. Fauliger Geruch oder Geruch nach Kresol war an ihnen nicht wahrzunehmen.

Meteorismus fehlte stets, ebenso Gurren und Kollern. Auch wurde bei Druck auf die Ileocökalgegend niemals besonderer Schmerz geklagt.

Die Harnsecretion zeigte keine wesentlichen Abnormitäten. Die mittelst Bromwasser in einem Falle wiederholt vorgenommene Prüfung auf Kresolreaction ergab regelmässig eine starke Trübung des Urins, mit nach längerem Stehen reichlichem Bodensatz.

Darmblutungen und Peritonitis kamen nicht vor.

Die Lungensymptome waren auffallend mässig. Auch Roseola war sehr selten. Milzschwellung dagegen war regelmässig vorhanden.

Eigentliche Recidive kamen nicht vor, dagegen gelegentlich wieder Ansteigen der Temperatur, wenn schon vorher Abfall vorhanden war.

Waren die Patienten definitiv in die Reconvalescenz eingetreten, so erholten sie sich verhältnissmässig rasch und völlig. Nachkrankheiten erfolgten keine.

Wenn auch die beobachteten mit Enterokresol behandelten Typhusfälle nicht sehr zahlreich waren, so geht doch aus dem Verlauf derselben hervor, dass die Kresolmedication ohne Nachtheil ist, die Patienten nicht belästigt und mindestens so viel leistet, als jede andere Therapie.

Ich würde bei einem Wiederaufflackern der Epidemie resp. bei einem erneuten Ausbruch des Typhus die Enterokresolbehandlung auch in der Privatpraxis anwenden".

Soweit der Bericht.

Was die einzelnen Fälle selbst anbetrifft, so glaube ich richtig zu handeln, wenn ich dieselben eintheile in

1. solche, welche bereits in der 1. Krankheitswoche zur Behandlung gelangten;

2. solche, welche erst von der 2. Woche an mit Enterokresol behandelt wurden; und

3. solche, in welchen die Kresolbehandlung in einem noch späterem Stadium der Krankheit zur Anwendung gelangte.

Die Fälle der I. Gruppe sind offenbar am belangreichsten für die Beurtheilung des Werthes der Enterokresolbehandlung.



I. Gruppe.

Sie umfasst 6 Fälle, in welchen in der Zeit vom 3. bis zum 7. Krankheitstage mit der Behandlung begonnen werden konnte. In allen 6 Fällen hatte die Körpertemperatur vor oder im Beginne der Behandlung 40° erreicht; sie können mithin wohl mindestens als mittelschwere Fälle angesehen werden. Ja, in zwei derselben (No. 2 und 3) hielt sich die Abendtemperatur noch im Beginn der Behandlung fast 4 Tage lang auf 40°, so dass sie unwillkürlich den Eindruck von ursprünglich schweren Fällen machen.

Die nachfolgende Uebersicht giebt an 1. die Dauer der Krankheit unter dieser Behandlung, vom ersten Krankheitstage an bis zum Eintritt der Fieberlosigkeit, 2. die Dauer der Krankheit von dem Tage an, an welchem mit der Enterokresol-darreichung begonnen wurde, und 3. die Zahl der in dieser Zeit geschluckten Kapseln, sowie den Gehalt derselben an Kresol[1]).

Laufende No.	Beginn der Enterokresol-Behandlung am	Krankheits-dauer vom 1. Krankheits-tage an.	Krankheits-dauer vom 1. Tage der Enterokresol-Behandlung an.	Zahl der Kapseln.	Gehalt an Kresol g.
1.	3. Tage	18 Tage	16 Tage	114	9,5
2.	5. „	22 „	18 „	114	9,5
3.	6. „	22 „	18 „	123	10,25
4.	7. „	20 „	15 „	105	8,75
5.	7. „ ?	19 „	13 „	93	7,75
6.	7. „ ?	20 „	14 „	114	9,5

Die Fälle zeigen somit eine auffallende Uebereinstimmung der Krankheitsdauer unter dieser Behandlung, trotz augenscheinlich verschiedener Schwere derselben, — man vergleiche nur den Beginn der Erkankungen hinsichtlich des Fiebers, besonders im Fall 2 und Fall 6. Die Krankheitsdauer überhaupt schwankte nur zwischen 18 und 22 Tagen, von Beginn der Enterokresolbehandlung an nur zwischen 13 und 18 Tagen.

Ich lasse nun die Fälle selbst folgen.

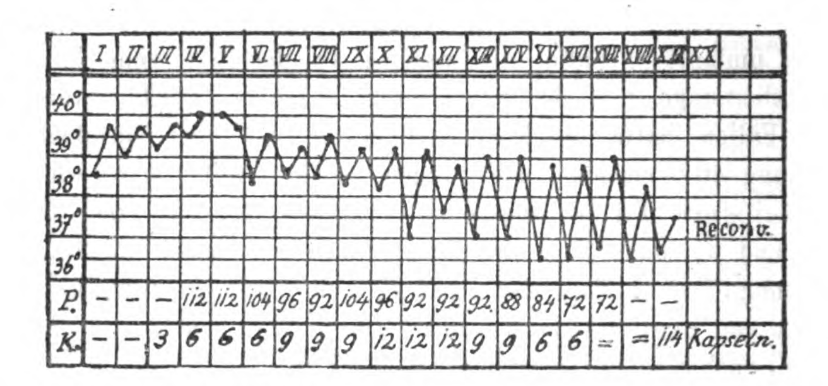
Fall 1.

Hermine Göbel, 26 Jahre alt, Dienstmädchen. Aufgenommen am 5. November 1892 mit heftiger Angina und Schwerhörigkeit. Noch vor Eintritt der Entfieberung entwickelt sich unter erneutem Ansteigen des Fiebers der Ileotyphus. Dieser Umstand ermöglichte die frühzeitige Anwendung der Enterokresol-Kapseln, schon am 3. Typhustage.

(Die Körpertemperatur wurde in allen Fällen Morgens 8 Uhr und Abends 5 Uhr gemessen. Die Pulszahl bestimmte Herr Dr. Kölsch selbst während seiner Vormittags-Visite zwischen 10 und 11 Uhr).

1) Die damals benutzten Kapseln à 0,3 ccm enthielten nicht ganz 0,1 g Kresol. 3 Kapseln enthielten 0,25 g, 12 Kapseln demnach 1,0 g Kresol.





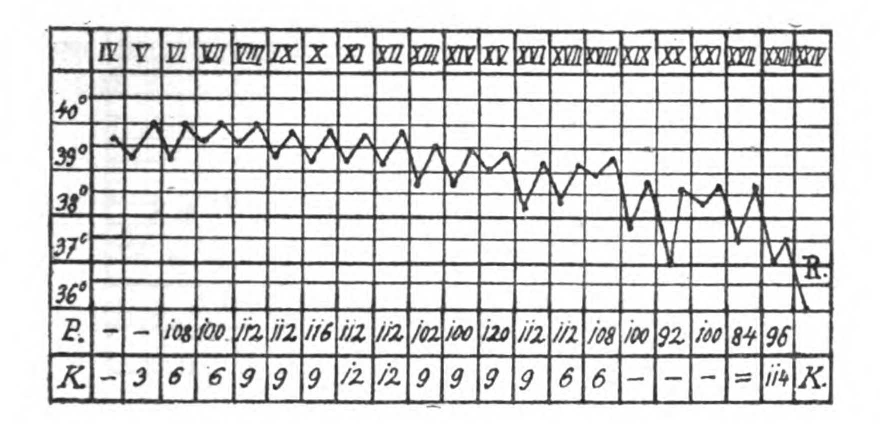
Schon nach der Einwirkung von 2×6 Kapseln zeigt die Temperatur am Morgen des 6. Tages eine Remission von 40° bezw. 39,7° auf 38,4° und hält sich nun, so lange als 6 und 9 Kapseln gereicht werden, 5 Tage lang auf gleicher (mittlerer) Höhe, täglich oscillirend zwischen 38,5° und 39,5°. Sofort aber mit der Einwirkung der vollen Tagesdosis von 12 Kapseln beginnen starke Remissionen der Morgentemperatur um 2° und darüber, welche volle 7 Tage andauern, indem die Morgentemperatur stets die Norm (36,5° bis 37°) erreicht, aber die Abendtemperatur wieder auf volle Fieberhöhe (39°) steigt, um dann am 18. Krankheitstage beinahe kritisch abzufallen (von 39° auf 36,5°). Die leichte Erhebung der Abendtemperatur dieses Tages noch auf 38,3° ist wohl nur dadurch zu erklären, dass mit der Kapseldarreichung schon 2 Tage lang aufgehört worden war. Ich möchte annehmen, dass der kritische Abfall der Fiebertemperatur noch deutlicher und schon früher eingetreten wäre, wenn die volle Tagesdosis von 12 Kapseln länger als 3 Tage gereicht worden wäre.

Sehr erfreulich war in diesem Falle auch die Wahrnehmung, dass das Enterokresol selbst in der grössten Dosis und bei einem Gesammtverbrauch von 114 Kapseln in 14 Tagen keinerlei nachtheilige Einwirkung auf das Herz ausgeübt hat. Die Pulsfreqnenz erweist sich hier lediglich abhängig von der Temperatur: anfangs bei hoher Morgentemperatur und kleiner Kresoldosis hohe Pulfrequenz, gegen Ende bei niedriger (normaler) Morgentemperatur und stärkerer Kresoldosis normale Pulsfrequenz.

Fall 2.

Joh. Hagenlocher, 33 Jahre alt, Schreiner. Aufgenommen am 18. Oct. 1892. Die Ehefrau starb 9 Tage vorher am Typhus (Section). Während der Krankenhausbehandlung erkrankten 5 Kinder desselben ebenfalls an Typhus. H. ist seit dem 15. October krank (Diarrhoe).

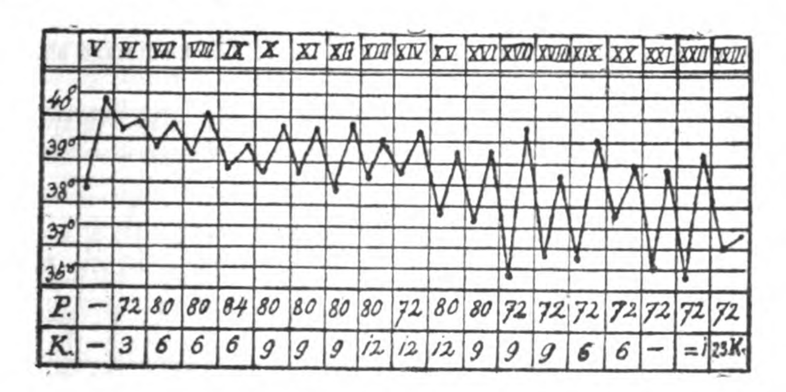
Das Verhalten des Fiebers in der ersten Hälfte der Curve lässt erkennen, dass es sich hier um einen schweren Ileotyphus gehandelt



hat. Mit Rücksicht darauf muss die Erreichung der Reconvalescenz bereits am 23. Kranheitstage — ohne jede Complication und Nachkrankheit — als ein verhältnissmässig günstiges Ergebniss angesehen werden. Ich möchte glauben, dass der Verlauf ein noch günstigerer gewesen sein würde, wenn die Zahl der Kapseln entsprechend der Schwere der Erkrankung eine grössere gewesen wäre. — Man beachte, wie am 20. Krankheitstage, d. i. 1 Tag später als mit den Kapseln überhaupt aufgehört worden war, die Temperatur sofort wieder in die Höhe steigt und erst 2 Tage später endgiltig abfällt.

Fall 3.

Eugen Geiger, 34 Jahre alt, Bildhauer. Aufgenommen am 7. November 1892. Krank seit dem 4. November.

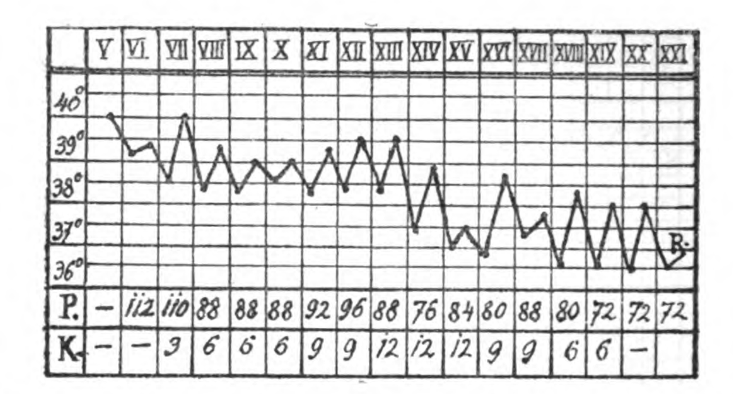


Diese Curve ähnelt der vorigen, nur mit dem Unterschiede, dass die Morgenremissionen der Temperatur nach Erreichung der Volldosis von 12 Kapseln stärker und anhaltender sind.

Fall 4.

H. Gebhard, 27 Jahre alt, Tagarbeiter. Aufgenommen am 16. October 1892 mit Milzvergrösserung, Typhusstühlen, Somnolenz und Delirien; ist seit dem 12. Oct. bettlägerig.

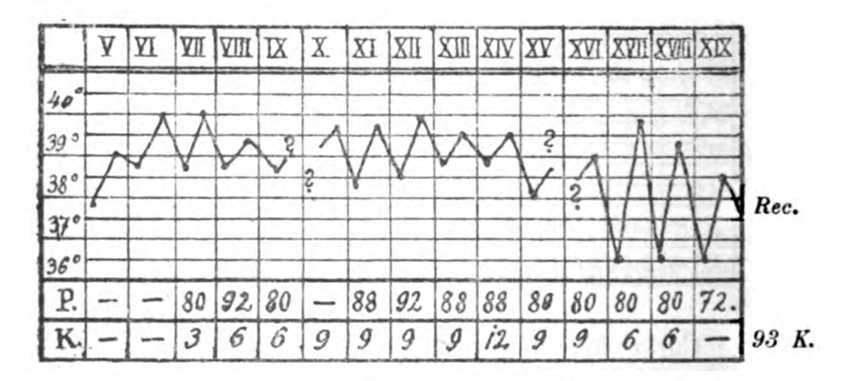




Auch hier treten nach Erreichung der Tagesdosis von 12 Kapseln am 14. Krankheitstage starke Morgenremissionen auf, mit welchen der weitere Verlauf der Krankheit entschieden ist. Von jetzt ab haben wir stets normale Morgentemperatur und normale Pulszahl, während die Abendtemperatur kaum noch erheblich ansteigt. Das Verhalten der Temperatur am 15. Tage lässt erwarten, dass, wenn mit der Dosis von 12 Kapseln fortgefahren wäre (vielleicht auch noch in der Nacht 1 bis 2 mal 4 Kapseln gereicht worden wären), auch die Abendtemperatur normal geblieben sein würde.

Fall 5.

Anton Gerstle, 19 Jahre alt, Schieferdecker. Aufgenommen am 13. October 1892. Beginn der Kresolbehandlung am 16. October. Da das Fieber bei der Aufnahme noch im Steigen begriffen ist, so lässt sich annehmen, dass G. sich noch in der ersten Krankheitswoche befand. Demgemäss würde der 1. Behandlungstag, mit welchem Febris continua erreicht ist, ungefähr dem 7. Krankheitstage entsprechen.



Bei ? ist „Erbrechen“ verzeichnet, vermuthlich eine Folge der Kapseln. Ich möchte bei dieser Gelegenheit noch einmal darauf hinweisen, dass das Enterokresol unverdünnt scharf brennend wirkt und die Magenschleimhaut stark reizt, dass es sich daher empfiehlt, die Kapseln stets mit reichlich Wasser oder einem beliebigen Getränk (Milch, Suppe) nehmen zu lassen.

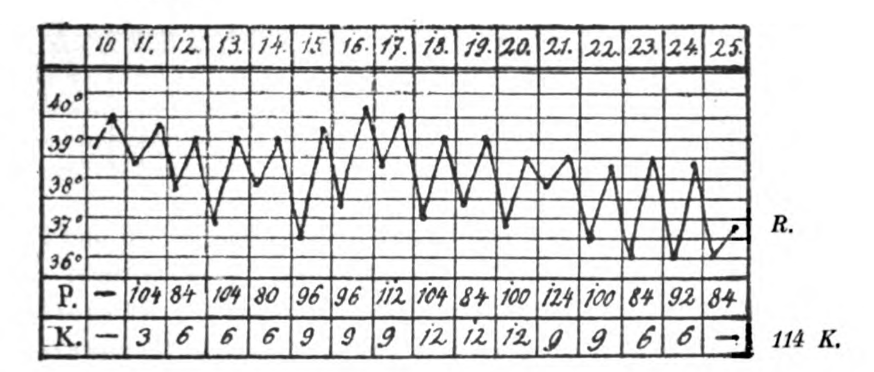


Im Uebrigen zeigt die Curve wiederum den Eintritt starker Remissionen der Fiebertemperatur nach Erreichung der Tagesdosis von 12 Kapseln bezw. nach 5 tägiger Darreichung von 9 Kapseln. Auffallend ist, dass das Stadium der Remissionen, nach voraufgegangener 10 tägiger Febris continua, nur 3 Tage währt und nach Ablauf derselben sofort in Genesung übergeht.

Fall 6.

Joh. Eichmann, 15 Jahre alt, Bäcker. Aufgenommen am 5. October 1892. Tag der Erkrankung nicht genau festzustellen. Wurde die ersten 5 Tage exspectativ (Mixt. acida) behandelt und am 10. October mit der Diagnose „Typhus" auf das Typhus-Krankenzimmer gelegt. Beginn der Enterokresol-Behandlung am 11. Oct. — also wahrscheinliche Ende der 1. oder Anfang der 2. Woche.

October.



Hier zeigen sich schon nach den ersten Gaben Enterokresol (3 bis 6 Kapseln) einige kräftige Remissionen, welche aber nicht nachhaltig sind. Die Abendtemperatur bleibt dabei andauernd hoch (39,5° und 39,7°). Die Temperatur erreicht sogar am 16. und 17. wieder die frühere Höhe, zeigt auch wieder Neigung zur Continua. Erst mit der Erreichung der Tagesdosis von 12 Kapseln beginnt eine entscheidende Wendung zur Genesung. Die Abendtemperatur sinkt beständig, staffelförmig von 2 zu 2 Tagen um je 0,5°; die Morgentemperatur erreicht, anfangs unter zögernden Remissionen, die Grenzen der Norm; die letzten 3 Tage kräftige Morgenremissionen; alsdann Genesung.

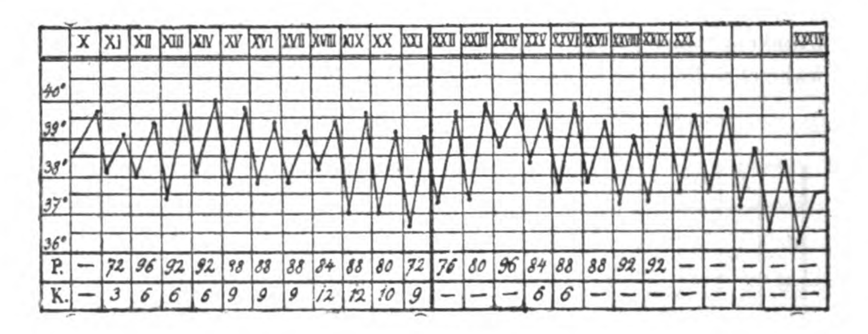
Die Curve zeigt im Ganzen vom 12. October an ausgesprochen remittirenden Typus des Fiebers, vielleicht der Ausdruck energischer Enterokresolwirkung. Zur Erklärung hierfür möge der Umstand dienen, dass der Kranke erst 15 Jahre alt war und, wie Herr College Kölsch mir auf meine Anfrage mittheilte, einen puerilen Habitus hatte, 1,50 m lang war und vor seiner Erkrankung angeblich nur 30 kg wog. Es kam bei ihm die gleiche Zahl der Kapseln zur Anwendung, wie bei den älteren Erwachsenen. —

II. Gruppe.

Zwei Fälle von Ileotyphus, welche innerhalb der 2. Woche — am 11. Krankheitstage — zur Behandlung mit Enterokresol gelangten. In beiden Fällen ist eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch die Behandlung trotz dem späten Beginn doch wahrscheinlich.

Fall 7.

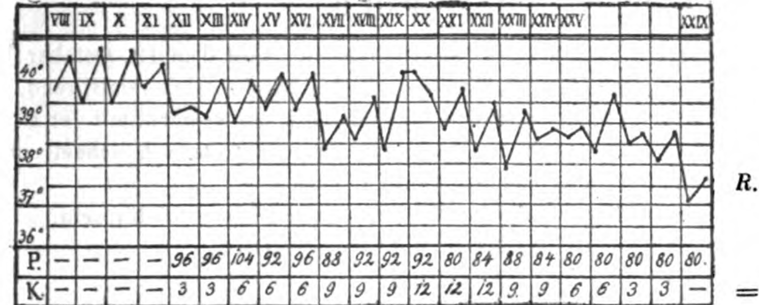
Nikolaus Kretz, 26 Jahre alt, Schneider. Krank seit dem 18. October 1892. Aufgenommen am 26. October. Beginn der Enterokresol-Behandlung am 28. Oct.



Die Temperatur zeigt schon nach der Tagesdosis von 6 und 9 Kapseln Remissionen, welche jedoch die Normaltemperatur noch nicht erreichen. Erst nach Steigerung der Tagesdosis auf 12 Kapseln treten wiederum starke Remissionen mit normalen Morgentemperaturen und hohen Abendtemperaturen auf, wie sie in allen früheren Curven der endgültigen Entfieberung unmittelbar vorherzugehen pflegten. Da muss nun plötzlich am 21. Tage die Enterokresolbehandlung (wegen Erlöschens des Kapselvorraths) ausgesetzt werden, also kurz vor der erwarteten Entfieberung. Sofort steigt auch die Temperatur wieder und zwar auf die frühere Höhe, wird sogar 2 Tage lang Febris continua und wäre es wohl noch einige Tage länger geblieben, wenn nicht die jetzt noch nachträglich verabfolgten 2 mal 6 Kapseln abermals Remissionen herbeigeführt hätten. Erst am 30. Krankheitstage treten spontane Remissionen auf und am 34. Tage beginnt die Apyrexie. Wären die Kapseln in der vollen Dosis (12) weitergereicht worden, so wäre aller Wahrscheinlichkeit nach die Apyrexie bereits am 23. oder 24. eingetreten.

Fall 8.

Karl Dieke, 24 Jahre alt, Müller. Aufgenommen am 25. November 1892. Bei der Aufnahme besteht bereits Febris continua zwischen 40,5° und 39,5°. Also befindet sich der Kranke wahrscheinlich am Anfange der 2. Woche eines schweren Ileotyphus. Beginn der Enterokresol-Behandlung am 29. November, also wahrscheinlich erst in der 2. Hälfte der 2. Woche (XII. ?).



Obwohl es sich hier, wie die hohe Febris continua im Anfange (bis XVI) beweist, augenscheinlich um einen schweren Ileotyphus handelt und die Enterokresolanwendung erst auf der Höhe der Krankheit (etwa am 12. Tage) beginnt, führt dieselbe dennoch innerhalb 17 Behandlungstagen (mit 123 Kapseln) Entfieberung und Genesung herbei. Offenbar ein im Verhältniss zur Schwere sehr günstiges Resultat.

Im Einzelnen ist der Einfluss der gereichten Kapseln auf den Gang des Fiebers unverkennbar. Ich mache nur auf die Remission am XVII. (von 40,2° auf 38,4°) und auf die wiederum stärkeren und staffelförmig absinkenden Remissionen nach der Tagesdosis von 12 Kapseln am XXII. und XXIII. aufmerksam. Auch hier möchte ich annehmen, dass, wenn diese Tagesdosis länger beibehalten wird, die völlige Entfieberung noch um einige Tage früher erreicht werden kann.

Jedenfalls lehren die beiden Beobachtungen dieser Gruppe, dass Enterokresol in der 2. Woche des Ileotyphus bei beharrlicher Anwendung noch zu nützen vermag, das Fieber ermässigt, das Stadium der Remissionen früher herbeiführt und den ganzen Krankheitsverlauf dadurch abkürzt. Bezüglich der Anwendung des Enterokresol aber ergiebt sich sowohl aus diesen beiden Fällen, als auch aus den Beobachtungen der I. Gruppe die Nothwendigkeit, dass man die Tagesdosis von 12 Kapseln früher zu erreichen suchen und länger beibehalten, ja in besonders schweren und hartnäckigen Fällen auch des Nachts (2 bis 3 mal je 4 Kapseln) fortsetzen muss.

III. Gruppe.

Sie umfasst 2 Fälle von leichtem Abdominaltyphus, in welchen die Enterokresolbehandlung erst im Stadium der spontanen Remissionen des Fiebers zur Anwendung kam, und 1 Fall von schwerem Ileotyphus, welcher erst in der 3. Krankheitswoche zur Behandlung kam. Anhangsweise erwähne ich Fall 12, in welchem wegen Schwierigkeiten beim Einnehmen vom Anfang bis zum Ende nur 6 Kapseln täglich gegeben werden konnten, mit merkwürdig einförmigem, aber sehr mildem Fieberverlauf.

Fall 9.

Aloys Kretz, 20 Jahre alt, Fabrikarbeiter. Seit dem 19. October 1892 bettlägerig. Aufgenommen am 26. October. Fieber bereits stark remittirend, z. B. Morgens 37,8°, Abends 39,7° am 10. Krankheitstage, an welchem mit der Enterokresol-Anwendung begonnen wurde. Die Temperatur sinkt danach schnell und ist am 17. Tage, nach Verbrauch von 51 Kapseln, normal.

10. Tag:	37,8°—39,7°.	Puls 100.	3	Kapseln.
11. „	37,7°—39,4°.	„ 100.	—6	„
12. „	37,4°—39,4°.	„ 82.	—6	„
13. „	37,2°—38,6°.	„ 88.	9	„
14. „	37,0°—38,7°.	„ 92.	9	„
15. „	37,3°—39,1°.	„ 88.	9	„
16. „	37,0°—38,2°.	„ 84.	9	„
17. „	36,5°—37,5°.	„ 80,	zus. 51	Kapseln.

Fieberdauer 16 Tage. Somit gehört der Fall noch zu den „leichten Formen des Abdominaltyphus“ Jürgensen's.

Fall 10.

Friedrich Schaul, 21 Jahre alt. Wurde aufgenommen am 24. October 1892 mit den Symptomen einer fieberhaften Laryngitis catarrhalis. Die weitere Beobachtung ergab Typhus mit hohem Fieber. Bis zum 5. Nov. bestand Febris continua mit Temperaturen zwischen 39,0° und 40,2°. Alsdann traten kleine spontane Remissionen ein. Vom 10. Nov. an wurden Kapseln gereicht. Am 14. Nov. ist Entfieberung vorhanden. 21 Kapseln verbraucht. Der Fall ist ohne Belang.

Fall 11.

Jakob Almeras, 26 Jahre alt, Dienstknecht. Aufgenommen am 25. Nov. 1892. Nach Angabe des Dienstherrn war er schon 14 Tage vor der Aufnahme krank, entschloss sich jedoch erst spät, ärztliche Hülfe in Anspruch zu nehmen. Bei seiner Aufnahme zeigte das Fieber des Morgens bereits starke Remissionen, z. B. am 28. Abends 40,4° und am 29. Morgens 37,1°, doch blieb die Abendtemperatur andauernd hoch. Auch stieg vom 1. December ab wieder die Morgentemperatur. Es entwickelte sich von Neuem eine schwere und andauernd hohe Febris continua vom 3. Dec. ab, welcher der Kranke am 15. Dec. Abends erlag. — Die Enterokresol-Anwendung wurde am 30. Nov. begonnen und in der gewöhnlichen Weise durchgeführt. Bis zum Tode des Kranken waren 120 Kapseln verbraucht worden, aber ohne nennenswerthe Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. Es wurde nur die Temperatur nach Erreichung der Tagesdosis von 12 Kapseln unter 40° herabgedrückt; sie oscillirte seitdem, aber fortdauernd bis zum Tode, zwischen 39,0° und 39,8°. Möglicherweise hatte die gleichzeitig bestehende stärkere Diarrhöe — vom 7. Dec. ab täglich 3—7 Stühle, zuletzt Secessus inscii — die Resorption der Kresolemulsion im Ileum gehindert.

Bezüglich des Krankheitscharakters erscheint es am wahrscheinlichsten, dass es sich ursprünglich um einen leichten Ileotyphus gehandelt hat, an welchen sich nach 14 Tagen, noch vor Eintritt der Entfieberung, unmittelbar das schwere Recidiv anschloss. Mit Rücksicht darauf erscheint der Eintritt der Enterokresolbehandlung — zumal

wenn man die ersten Tage mit 3 bis 6 Kapseln als die Zeit des Angewöhnens abrechnet — doch wohl etwas zu spät und in der bisher (versuchsweise) geübten Dosirung für eine ausgebreitete parasitäre Erkrankung des Ileum, zumal beim Vorhandensein stärkerer Diarrhoe, auch wohl zu schwach. —

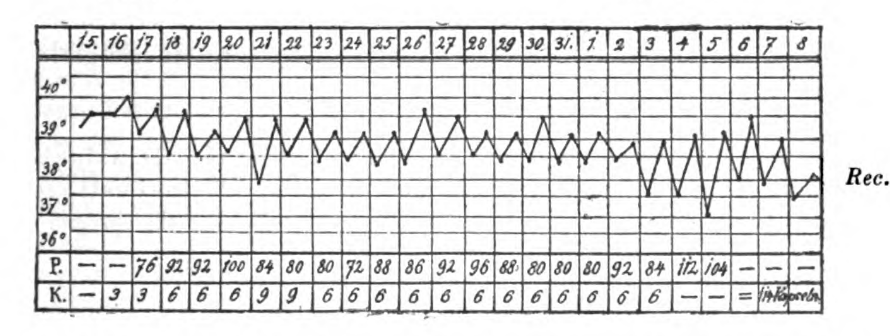
Als Anhang zu dieser Gruppe führe ich noch einen Fall an, welcher den Verlauf eines mittelschweren Ileotyphus unter dem Einfluss fortgesetzt kleiner Dosen Enterokresol sehr schön illustrirt.

Fall 12.

Maren Platzeder, 18 Jahre alt, Dienstmädchen. Aufgenommen am 15. October 1892. Ist seit mehreren Tagen krank. Wegen Schwierigkeiten des Einnehmens konnten nicht mehr als 6 Kapseln pro Tag — nur an 2 Tagen 9 Kapseln — gereicht werden.







Die Curve — wenn die Bezeichnung „Curve“ hier überhaupt noch zulässig ist — zeigt eine für Typhus ganz ungewöhnliche Monotonie. Volle 17 Tage lang Febris continua von mässiger Höhe, nur zwischen 38° und 39,5° sich bewegend, mit Tagesschwankungen von selten mehr als 1° C. Am Schluss nur an einem Tage 1 mal eine Andeutung von einer Remission; die letzten 3 Tage allmäliger, staffelförmiger Abfall der Temperatur. Dann völlige Apyrexie. — Fürwahr, ein milderer Verlauf eines nach der Fieberdauer als mittelschwer zu bezeichnenden Ileotyphus ist wohl nicht denkbar! Ob es sich hier wirklich um Enterokresolwirkung oder nur um zufällige Eigenthümlichkeiten des Fieberverlaufs handelt, wage ich nicht zu entscheiden. —

Sind die vorliegenden Beobachtungen an Typhuskranken auch nicht sehr zahlreich, so besitzen sie doch durch die Reinheit der Beobachtung, d. i. durch die Fernhaltung aller anderen Behandlungseinflüsse, und durch die Beharrlichkeit, mit welcher die Enterokresolanwendung trotz mancher Hindernisse in jedem einzelnen Falle bis zu Ende durchgeführt wurde, ohne Zweifel einen gewissen Werth.

Möchten diese Erfahrungen zunächst nur die Anregung geben, die Behandlungsweise mit Enterokresol an einer grösseren Anzahl von Krank-



heitsfällen zu prüfen.[1]) Nicht bloss im Krankenhause, sondern auch in der Privatpraxis ist diese Behandlung unter allen Verhältnissen leicht ausführbar.

Als allgemeine Richtschnur für die Enterokresolanwendung möchte ich nochmals hervorheben:

1. den Kranken so früh als möglich in Behandlung zu nehmen, möglichst schon innerhalb der I. Woche;

2. den Kranken so schnell als möglich an das Einnehmen der Kapseln, mit den nöthigen Vorsichtsmassregeln (Getränk), zu gewöhnen und die wirksame Tagesdosis von 12 Kapseln (3×4) so frühzeitig als möglich zu erreichen;

3. in schweren Fällen und bei andauernd hohen Abendtemperaturen auch des Nachts 2 bis 3mal 4 Kapseln nehmen zu lassen;

4. nach Erreichung der vollen Tagesdosis die weitere Dosirung ganz der Individualität des Einzelfalles anzupassen.

Selbstverständlich ist hierbei, wie bei allen anderen Behandlungsmethoden, der Ernährung des Kranken die grösste Sorgfalt zuzuwenden. —

1) Die Enterokresolkapseln werden in der Breslauer Gelatinekapsel-Fabrik, Inhaber Herr Apotheker H. Zadek, Kaiser-Wilhelmstrasse 100, angefertigt und können sowohl von hier, als auch durch jede Apotheke bezogen werden.

XVIII.

Anhang zu der vorstehenden Arbeit (S. 204):

Beitrag zur Kenntniss der quantitativen Zusammensetzung des Menschenblutes unter pathologischen Verhältnissen.

Von

Dr. **H. Wendelstadt** und Dr. **L. Bleibtreu.**

Während des Druckes der vorstehenden Abhandlung sind 2 Arbeiten über die quantitative Zusammensetzung der Blutkörperchensubstanz erschienen, die wir hier nicht unerörtert lassen können, zumal da wir gegen die Methode, auf welcher die gewonnenen Resultate basiren, gewichtige Einwürfe zu machen haben. Zunächst handelt es sich um eine Abhandlung von v. Jaksch „Ueber den Stickstoffgehalt der rothen Blutzellen des gesunden und kranken Menschen"[1]), und zweitens um eine Abhandlung von E. Biernacki betitelt „Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen insbesondere bei anämischen Zuständen".[2])

v. Jaksch wiegt und analysirt einige Tropfen der durch Centrifugiren gewonnenen Sedimentschicht nach der Kjeldahl'schen Stickstoffbestimmungsmethode. Er nimmt an, dass bei der ihm zur Verfügung stehenden Centrifuge, bei welcher nach halbstündigem Centrifugiren keine weitere Abnahme des Sedimentes mehr erfolgt, die Trennung von Plasma und corpusculären Elementen soweit erfolgt sei, dass er das Resultat der Stickstoffanalyse dieses Sedimentbreies annähernd als den Stickstoffgehalt der rothen Blutkörperchen betrachten könne. Allerdings giebt er zu, dass diese Zahlenwerthe nur einen relativen Werth beanspruchen können, da die Resultate „je mehr oder minder vollständig die Abtrennung des Plasmas von den corpusculären Elementen durch Gebrauch einer mehr oder minder exact arbeitenden Centrifuge gelingt, naturgemäss verschieden ausfallen werden."

Ob aber überhaupt eine beträchtliche Differenz zwischen dem wirklichen Volum der körperlichen Elemente und dem bis zu einem Minimum centrifugirten Sedimentvolumen besteht und wie gross diese Differenz ist, darüber giebt v. Jaksch keine Auskunft. Er glaubt mit seiner Methode „wenigstens annähernd richtige Zahlenwerthe über den Stickstoffgehalt des wichtigsten Bestandtheiles des Blutes, der rothen Blutzellen, welche bis nun in der Literatur mangelten" ermitteln und aus diesem Gehalte an N sich eine Vorstellung über den Eiweissgehalt der rothen Blutzellen bilden zu können.

Wenn die Physiologen, welche sich mit der quantitativen Blutanalyse beschäftigt haben, ebenso wie v. Jaksch geglaubt hätten, das Sedimentminimum zum Ausgangspunkt für ihre Analyse nehmen zu dürfen, so würden wohl höchst wahr-

1) Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. XXIV. H. 5 u. 6.
2) Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. XXIV. H. 5 u. 6.



scheinlich die Angaben für den Eiweissgehalt der Blutzellen in der Literatur nicht fehlen. Jedenfalls ahnt v. Jaksch nicht, wie gross die Differenzen zwischen dem wahren Volumen und dem Sedimentvolumen sind. Wir möchten ihn daher auf unsere unten mitgetheilten Versuche, in welchen wir die Grösse dieser Differenzen bestimmt haben, verweisen. Nur dann würden seine Bestimmungen Werth haben, wenn er wüsste, dass das Sedimentvolumen zum wirklichen Volumen in irgend einem constanten Verhältnisse stände. Eine solche Annahme ist aber, wie der eine von uns es schon einmal bei einer Kritik der Hämatokrit's[1]) ausgesprochen hat, besonders bei pathologischen Blutarten, nicht so ohne weiteres zu machen.

Während v. Jaksch annimmt, fast reine Blutkörperchensubstanz zu analysiren, analysirt er in Wirklichkeit ein Gemisch von Blutkörperchen und recht viel Plasma, also eine Mischung, in welcher der erste Bestandtheil bedeutend stickstoffreicher ist als der zweite. Die Werthe für den Stickstoffprocentgehalt der Blutkörperchensubstanz werden demnach nach v. Jaksch nothwendigerweise niedriger ausfallen, als der Wirklichkeit entspricht, und zwar um so niedriger, je mehr Plasma im Verhältniss in der Sedimentschicht eingeschlossen ist. Der Umstand, dass das Plasma nach unserer Erfahrung sehr differente Stickstoffwerthe aufweist, muss, wenn auch nicht in erheblicher, so doch in immerhin bemerkbarer Weise die v. Jaksch'schen Resultate beeinflussen.

Der Fehler, mit welchem die v. Jaksch'schen Untersuchungen behaftet sind, beeinflusst in so bedeutendem Maasse die Resultate, dass die gefundenen Zahlen, wie unsere Versuche zeigen, nicht einmal als approximative Werthe für den Stickstoffgehalt der Blutzellen angesehen werden können. Sollen derartige Untersuchungen aber Aufschluss über pathologische Veränderungen der Blutkörperchensubstanz geben — und man kann im Besitze genauer Methoden wohl mit Sicherheit Aufschluss erwarten — so ist es vor Allem erforderlich, dass man Methoden wählt, die mit möglichster Genauigkeit die absoluten Werthe ermitteln lassen.

Entschieden möchten wir uns hier dagegen verwahren, dass v. Jaksch seine Methode mit der von uns angewandten auf eine Linie stellt. Er sagt nämlich S. 431: „Wendelstadt und Bleibtreu haben übrigens jüngst mit einer dem von mir angewendeten Verfahren ähnlichen Methode derartige Versuche am Thiere ausgeführt". Die Aehnlichkeit unserer Methode (angegeben von Max und Leopold Bleibtreu) mit der v. Jaksch'schen beruht aber lediglich nur darauf, dass v. Jaksch sich zur Stickstoffbestimmung ebenfalls der Kjeldahl'schen Methode bedient, deren Anwendung auf das Blut von Max und Leopold Bleibtreu zuerst erprobt und empfohlen wurde. Die Art aber, wie wir zur Bestimmung des Procentgehalts der rothen Blutkörperchensubstanz an Stickstoff gelangten, ist eine total andere und beruht auf der von M. und L. Bleibtreu gefundenen Methode der Volumbestimmung der körperlichen Elemente in einer Raumeinheit Blut, deren Genauigkeit dieselben ebenfalls streng bewiesen hoben. Man vergleiche darüber die einschlägigen Arbeiten von Max und Leopold Bleibtreu.[2])

---

1) L. Bleibtreu, Kritisches über den Hämatokrit. Berliner klin. Wochenschrift. 1893. No. 3.

2) M. und L. Bleibtreu, Eine Methode zur Bestimmung der körperlichen Elemente im Blut. Pflüger's Archiv. 1891. Bd. 51.

M. Beibtreu, Widerlegung der Einwände des H. J. Hamburger gegen das Princip der von L. Bleibtreu und mir begründeten Methode der Blutkörperchenbestimmung. Pflüger's Archiv. 1893. Bd. 55.

M. Bleibtreu, Ueber die Wasseraufnahmefähigkeit der rothen Blutkörperchen etc. Pflüger's Archiv. Bd. 55.



v. Jaksch sucht einem Einwurf zu begegnen, der ihm gemacht werden könnte, weil er die weissen Blutkörperchen bei seiner Methode mitanalysire. Er sagt: „den Einwurf, den man an die vorliegende Untersuchung knüpfen könnte, dass die hier für die nassen rothen Blutzellen noch anzuführenden N.-Werthe garnicht auf die rothen Blutzellen, sondern auf ein Gemenge von rothen Blutzellen und weissen Blutzellen zu beziehen sind, ist nicht berechtigt, da die Leukocyten, wie wiederholte Untersuchungen mich lehrten, als specifisch leichtere Bestandtheile des Blutes in der Centrifuge stets nur die obersten Schichten unmittelbar der Flüssigkeit folgend einnehmen und ich mein Material stets nur den untersten Schichten der rothen Blutzellen entnahm".

Hierzu haben wir zu bemerken, dass der Fehler, den man durch das Mitanalysiren der weissen Blutzellen macht, so lange es sich nicht um eine beträchtliche Leukocytose resp. Leukämie handelt, für das Endresultat — wenigstens bei unseren heutigen Untersuchungsmethoden — vollständig irrelevant ist, da die Leukocyten die N-Werthe doch höchstens bis zu 1 pCt. beeinflussen können. Jedenfalls hätte v. Jaksch diesen kleinen Fehler bei der grossen Ungenauigkeit seiner Methode noch ruhig mit in den Kauf nehmen können.

Die zweite Arbeit, mit welcher wir uns zu beschäftigen haben, ist die von E. Biernacki veröffentlichte. Biernacki hat ähnlich wie v. Jaksch den Stickstoffgehalt der rothen Blutzellen ermittelt.

Er lässt Blut, dem zur Verhinderung der Gerinnung 0,025—0,03 g Natriumoxalatpulver zugesetzt ist, sedimentiren. Zur Bildung eines constanten Blutkörperchenbodensatzes kam es meistens schon in 12—15 Stunden. Er schreibt: „das auf diese Weise gewonnene Sediment stellt nun eine „echte" ganz reine Blutkörperchensubstanz dar, die sich zu quantitativen Untersuchungen am besten eignet, wobei sowohl das Auswaschen als das Centrifugiren ganz unnöthig, sogar vermieden werden müssen". In dieser Blutkörperchensubstanz bestimmt Biernacki nach Kjeldahl den Stickstoffprocentgehalt. Natürlich trifft der Fehler, den wir der v. Jaksch'schen Methode vorwerfen, diese Art der Bestimmung in noch höherem Grade. Wir brauchen über die Mangelhaftigkeit dieser Methode wohl hier kein weiteres Wort zu verlieren.

Wir hätten uns nun zur Widerlegung der eben kritisirten Methoden einfach auf die frühere Arbeit, welche L. Bleibtreu unter dem Namen „Kritisches über den Hämatokrit" veröffentlicht hat, beziehen können, in welcher derselbe nachwies, dass das durch Centrifugiren gewonnene Sedimentvolumen in keinem absolut gleichen noch relativen Verhältniss zum wirklichen Volumen steht. Da aber v. Jaksch ebenso wie Biernacki diesmal das Blut nicht, wie Gärtner es für den Hämatokrit vorschreibt, mit 2,5 proc. Lösung von Kaliumbichromatlösung versetzt hat, sondern unverdünnt centrifugirt resp. sedimentiren lässt, so haben wir zur Feststellung des Fehlers der erwähnten Methoden einige neue Versuche ausgeführt. Auf die Verwendung von Oxalatlösung (zur Verhinderung der Gerinnung werden die Wände des Glases mit 3 proc. Lösung von oxalsaurem Kalium nach der Methode von Arthus und Pagès benetzt) und den Zusatz von Oxalatpulver konnten wir verzichten, da wir mit defibrinirtem Blute arbeiteten, und wir uns durch besondere Versuche überzeugt hatten, dass bei diesem ein Einfluss auf die Sedimentation durch obige Mittel nicht hervorgebracht wird.

Wir wenden uns nun zur Mittheilung unserer Versuche, welche so angestellt wurden, dass sie auch einen weiteren Beitrag zu unseren vorstehenden Versuchen bilden.



Versuch I.

A.

P. S., 21 Jahre alt, männlich. An Phthisis pulmonum mit zahlreichen Cavernenbildungen gestorben.

1. Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cbmm 4661000.
2. Stickstoffgehalt in 5 ccm Blut 0,104 g N = 2,08 pCt. N = 13 pCt. Eiweiss.
3. Stickstoffgehalt in 5 ccm Serum 0,0431 g N = 0,862 pCt. N = 5,39 pCt. Eiweiss.
4. Die Volumbestimmung nach M. und L. Bleibtreu ergiebt aus der Vergleichung des Serums mit 3 Mischungen

	75,2	ccm	Serum	in	100	ccm	Blut
	75,7	„	„	„	100	„	„
	75.3	„	„	„	100	„	„
Mittel	75,4	„	„	„	100	„	„

Also 24,6 ccm rothe Blutkörperchen sind in 100 ccm Blut enthalten.

Aus den obigen Zahlen berechnet sich die Grösse eines Blutkörperchens zu 0,00000005277 cbmm mit einem N-gehalt von 0,000000003066 mg N
= 0,00000001916 mg Eiweiss.

Der N- resp. Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz ist 5,81 pCt. N
= 36,32 pCt. Eiweiss.

B. (Methode von v. Jaksch.)

Defibrinirtes Blut wurde in einem kleinen, ziemlich engen Reagensglas centrifugirt bis auch nach längerem Centrifugiren nicht mehr eine Spur einer Abnahme der Sedimentschicht zu constatiren war.

5,2 ccm Blut geben eine Sedimentschicht von 1,87 ccm.
Also 100 „ „ „ „ „ „ 35,96 „

Ich kann also mit Hülfe der unter 2 und 3 angegebenen Werthe schon berechnen, wie gross der N-gehalt der Blutkörperchensubstanz nach v. Jaksch ausfallen muss.

35,96 ccm Blutkörperchensediment + 64.04 ccm Serum enthalten 2,08 g N
64,04 „ „ „ 0.552 „ „
35,96 ccm Blutkörperchensediment enthalten 1 528 g N

Also ist der N-gehalt der Blutkörperchensubstanz 4,25 pCt. N = 26,5 pCt. Eiweiss.

Die directe N-Analyse des Sediments ergab
1,87 ccm Sediment = 0,07835 g N = 4,19 pCt. N = 26,3 pCt. Eiweiss.

Ein zweiter ebenso angestellter Versuch ergab dasselbe Resultat.

C. (Methode von Biernacki.)

30,8 ccm Blut in einem Reagensglase 4 Tage lang sedimentiren lassen,
giebt eine Sedimentschicht von 12,5 ccm.
Also 100 ccm geben „ „ „ 40,6 „

In 40,6 ccm Blutkörperchensubstanz + 59,4 ccm Serum sind 2,08 g N
59,4 „ „ „ 0,512 „ „
40,6 ccm Blutkörperchensubstanz enthalten 1,568 g N
= 3,86 pCt. N = 24,1 pCt. Eiweiss.



Versuch II.

A.

M. A., 27 Jahre, weiblich. An Ulcus ventriculi gestorben. Hochgradigste Anämie in Folge von häufigen Magenblutungen.

1. Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cbmm 1004500.
2. Stickstoffgehalt in 5 ccm Blut 0,0738 g N = 1,476 pCt. N
= 9,225 pCt. Eiweiss.
3. Stickstoffgehalt in 5 ccm Serum 0,06312 g N = 1,2624 pCt. N
= 7,887 pCt. Eiweiss.
4. Die Volumbestimmung nach M. und L. Bleibtreu ergiebt aus der Vergleichung des Serums mit einer Mischung 94,15 ccm Serum und 5,85 ccm körperliche Elemente in 100 ccm Blut.
5. Volumbestimmung nach Hoppe-Seyler unter Anwendung der Kjeldahl-schen Methode (Modification von Max Bleibtreu, der die Uebereinstimmung mit unserer Methode nachwies. Vergl. Pflügers Archiv Bd. 54 S. 8) ergab: 94,59 ccm Serum und 5,41 ccm rothe Blutkörperchen. Also eine bei der Kleinheit des Volumens, bei welcher schon sehr kleine Beobachtungsfehler sehr in's Gewicht fallen, vollkommen befriedigende Uebereinstimmung.

Aus den obigen Zahlen berechnet sich die Grösse eines Blutkörperchens zu 0,0000000582 cbmm mit einem N-Gehalt von 0,000000003311 mg N
= 0,00000002062 mg Eiweiss.

Der N- resp. Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz ist 5,692 pCt. N
= 35,6 pCt. Eiweiss.

B.

4,3 ccm Blut geben mittelst Centrifugirens eine Sedimentschicht von 0,36 ccm. Also 100 ccm Blut 8,4 ccm.

Hieraus kann man mit Hülfe der unter 2 und 3 angegebenen Werthe den Stickstoffgehalt der Blutkörperchensubstanz nach v. Jaksch berechnen.

Diese Rechnung ergiebt 3,83 pCt. N = 24 pCt. Eiweiss; direct durch Analyse des Sediments von 0,36 ccm wurden 0,0148 g N = 4,11 pCt. N = 25,7 pCt. Eiweiss gefunden.

C.

Durch einfaches Stehenlassen des Blutes erhielt man eine Sedimentschicht von 10 pCt. nach Ablauf von 4 Tagen.

Es würde sich also nach Biernacki der N-gehalt folgendermaassen berechnen:

90 ccm Serum + 10 ccm Sediment = 1,476 g N
90 „ „ . . . . = 1,136 „ „
10 ccm Sediment = 0,34 g N = 3,4 pCt. N
= 21,25 pCt. Eiweiss.

Versuch III.

A.

R. H., weiblich, 29 Jahre alt. Stenos. valv. mitralis mit Compensationsstörungen. Während eines stenocardischen Anfalles mit excessiver Cyanose und Dyspnoe 400 ccm Blut durch Venaesectio gewonnen.

1. Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cbmm 5436000.
2. Stickstoffgehalt in 5 ccm Blut 0,169 g N = 3,38 pCt. N
= 21,125 pCt. Eiweiss.



3. Stickstoffgehalt in 5 ccm Serum 0,06465 g N = 1,293 pCt. N
= 8,08 pCt. Eiweiss.

4. Volumbestimmung nach M. und L. Bleibtreu ergiebt aus der Vergleichung des Serums mit 2 Mischungen

54,85 ccm Serum in 100 ccm Blut
54,78 „ „ „ 100 „ „
Mittel 54,82 „ „ „ 100 „ „

Also 45,18 ccm rothe Blutkörperchen in 100 ccm Blut.

Aus den obigen Zahlen berechnet sich die Grösse eines Blutkörperchens zu 0,0000000831 cbmm mit einem N-Gehalt von 0,00000000307 mg N
= 0,00000001919 mg Eiweiss.

Der N- resp. Eiweissgehalt der Blutkörperchensubstanz ist 5,912 pCt. N
= 36,95 pCt. Eiweiss.

B.

4 ccm Blut centrifugirt geben ein Sediment von 2,35 ccm = 58,75 pCt.
58,75 ccm Blutkörperchensediment + 41,25 ccm Serum = 3,38 g N
41,25 „ „ = 0.533 „ „
58,75 ccm Sediment = 2,847 g N
= 4,84 pCt. N = 30,25 pCt. Eiweiss.

C.

Blut ruhig sedimentiren lassen gab ein Sediment von 61 pCt.
In 61 ccm Blutkörperchensubstanz + 39 ccm Serum sind 3,38 g N
39 „ „ „ 0,504 „ „
61 ccm Blutkörperchensubstanz = 2,876 g N
= 4,71 pCt. N.

Nach den v. Jaksch'schen Versuchen, die der Ueberschrift seiner Abhandlung nach Aufschluss über den N-Gehalt der rothen Blutzellen zu geben versprechen, erhält man also in

Versuch I:	4,25 pCt. N	statt des richtigen Werthes	5,81 pCt.
„ II:	4,11 „ „	„ „ „	5,69 „
„ III:	4,84 „ „	„ „ „	5,91 „

Die Werthe, welche man nach dem Biernacki'schen Verfahren erhalten würde, sind für die 3 Versuche 3,86 pCt., 3,4 pCt., 4,71 pCt. N.

Dass zwischen dem durch Centrifugiren gewonnenen Sedimentvolumen und dem wahren Volumen der Blutkörperchen ein relatives Verhältniss nicht besteht, geht ebenfalls aus unseren 3 Versuchen hervor. Denn um aus dem Sedimentvolumen das wirkliche Volumen zu erhalten, muss man dasselbe in

Versuch I mit 0,684
„ II „ 0,696
„ III „ 0,769

multipliciren.



XIX.

Kritiken und Referate.

1.

Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Von Dr. Siegmund Rosenstein, ord. Professor der medic. Klinik in Leiden. IV. Aufl. Berlin 1894. Hirschwald.

Rosenstein's Werk über die Nierenkrankheiten gehört längst zu den anerkannten Zierden unserer fachmännischen Literatur und bedarf an dieser Stelle weder neuer Empfehlung noch neuen Lobes. Doch möchten wir unserer freudigen Genugthuung Ausdruck geben, dass der verehrte Verfasser in frischer Schaffenskraft sein Werk jung und auf der Höhe erhalten hat, sodass es aufs Neue eine Quelle reicher Belehrung und Anregung für Aerzte und Forscher bilden wird. Kein Capitel der neuen Auflage, dem man nicht die bessernde und mehrende Sorgfalt des Verfassers anmerkte — ich verweise namentlich auf die Capitel über Schwangerschaftsniere, Choleraniere, Hydronephrose, in denen alle Befunde und Erörterungen der letzten Zeit sorgfältig verwerthet sind. In der That findet der Leser hier und an andern Stellen, wie der Verfasser im Vorwort verspricht, „alle Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchung und praktischer Erfahrung gebucht, welche im letztvergangenen Septennat unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet bereichert haben." Erhalten geblieben ist dem Werk sein alter Vorzug, dass es eine Sammelstätte abgeklärter, klinischer Erfahrung darstellt, eine Summe reifsten ärztlichen Urtheils zusammenfasst.

E. Leyden.

2.

Moritz Schiff's gesammelte Beiträge zur Physiologie. Erster Band. Mit 3 Tafeln, 7 Zeichnungen im Text und dem Portrait des Verfassers.

Das Unternehmen, die Arbeiten des hochverdienten Physiologen gesammelt herauszugeben, ist durch einen Kreis von Freunden und Verehrern desselben zu Stande gekommen, welche es sich angelegen sein liessen, die vielen in theilweise vergessenen Zeitschriften zerstreuten Abhandlungen möglichst vollständig zusammenzubringen.

Der bis jetzt erschienene 1. Band enthält zu Capiteln zusammengeordnet die Arbeiten über den Einfluss der Nervencentra auf die Respirationsbewegungen, diejenigen über Innervation der Blutgefässe, endlich eine grosse Anzahl von Abhandlungen, welche sehr verschiedene Themata der allgemeinen Nervenphysiologie behandeln.

Das 1. Capitel (S. 1—107): „Einfluss der Nervencentra auf die Respirationsbewegungen" stellt nicht eine einfache Wiedergabe der früheren Arbeiten des Verf. über diesen Gegenstand dar, sondern ist eine allgemeine systematisch geordnete Uebersicht seiner Experimente in einer zusammenfassenden, kritisirenden und auch speciell die neueren Arbeiten anderer Autoren berücksichtigenden Besprechung.

Weiterhin (S. 109—448) folgt der Abschnitt „Frühere Arbeiten über Inner-

vation der Blutgefässe", welcher eine Reihe von zum Theil äusserst wichtigen Arbeiten, z. B. diejenigen über die neuroparalytische Entzündung enthält.

In dem letzen Capitel: „Allgemeines zur Nervenphysiologie" (S. 449—790) sind Untersuchungen über Nervenstrom, negative Schwankung, Hemmungsnerven, Spinalganglien, Regeneration, Erschöpfung und viele andere Themata von grossem und zum Theil auch directem klinischem Interesse enthalten.

Ein sachliches Eingehen auf die vielfältigen, zum Theil berühmt gewordenen Untersuchungen, welche der Band enthält, verbietet sich natürlich; es kann hier nur die Aufgabe sein, das Interesse für ein Unternehmen zu wecken, welches allen denjenigen als ein dankenswerthes und berechtigtes erscheinen muss, welche auch heute noch, wo die Forschung so sehr in das Breite geht, den individuellen Charakter gern gewahrt sehen möchten.

Goldscheider.

3.

Die Krankheiten der oberen Luftwege. Aus der Praxis für die Praxis. Von Prof. Dr. Moritz Schmidt (Frankfurt a. M.). Berlin. Verlag von Julius Springer. 1894.

Aus der grossen Zahl der in den letzten Jahren erschienenen Lehrbücher der Rhino-Laryngologie hebt sich das Schmidt'sche Werk in ebenso eigenartiger, wie wohlthuender Weise ab.

Einmal durch die neue Anordnung des Stoffes. Entgegen allem Hergebrachten trennt Schmidt die Krankheiten der einzelnen Organe, indem er jeden Erkrankungsprocess durch den Gesammtverlauf der oberen Luftwege verfolgt. Er bespricht nicht die Affectionen der Nase, danach die des Kehlkopfs u. s. w. für sich, sondern widmet ein Capitel dem acuten Catarrh, ein zweites dem chronischen, andere der Tuberkulose, der Syphilis, den Neubildungen etc. und handelt alle Erscheinungsformen der betreffenden Krankheit vom Naseneingang bis in die Trachea hinunter im Zusammenhange ab. Diese Eintheilung wirkt fremdartig; wie jede andere, hat auch sie ihre Nachtheile; sie trennt bisweilen Zusammengehörendes, auch Wiederholungen lässt sie nicht vollständig vermeiden. Allein sie wahrt der Darstellung eine so reizvolle Abwechslung, wie sie auf andere Weise kaum erreicht werden konnte.

Dann ist es die überraschende Fülle des Gebotenen, die bei der Lectüre des Schmidt'schen Werkes gefangen nimmt. Neben den Erkrankungen der Nase, des Mundes, des Rachens und Kehlkopfs finden ihre vielfältigen Beziehungen zum Gesammtorganismus reichliche Würdigung. Nach den nervösen Störungen werden die Reflexneurosen als „Fernwirkungen" abgehandelt, dann die Blutungen, die Erkrankungen der Schilddrüse, die der Speiseröhre. Der „ärztlichen Behandlung der Singstimmen" ist ein besonderes Capitel gewidmet; charakteristisch für die Gabe des Autors, anzuregen und vieles in kurzen Zügen zu bringen, ist besonders das Capitel 3 „Allgemeine Betrachtungen", eines der fesselndsten und lehrreichsten des ganzen Buches.

Der wesentlichste Factor aber, der dem Schmidt'schen Werke seinen eigenen Charakter giebt, ist der starke persönliche Zug, der sich auf jedem Blatte desselben ausprägt. Es ist kein Lehrbuch im gewöhnlichen Sinne des Wortes, das Schmidt schreiben wollte; keine objective Darlegung des gegenwärtigen Standes unserer Disciplin, in der jede Theorie und jede Behandlungsmethode in gleicher Weise zu Worte käme. Nur was er selbst in 30jähriger ausgedehnter Praxis gedacht und gesehen, wie er selbst behandelt, nur das legt der Verf. in seinem Werke nieder; er giebt gewissermassen seine eigene Persönlichkeit. Und diese Persönlichkeit ist eine besondere; Schmidt sagt in der Vorrede: „Wir älteren Specialisten in der Laryngologie sind alle mehr oder weniger Autodidakten. Als wir anfingen, erschienen noch nicht alle Jahre die mehrere Tausende von Abhandlungen über Nase



und Hals; wir mussten uns unseren Weg ohne diese Hülfsmittel suchen. Dadurch ist jedem von uns, vielleicht nicht zum Nachtheil, eine gewisse Besonderheit im guten Sinne übrig geblieben, gewisse Anschauungen, gewisse Behandlungsmethoden haben wir durch die ganze Zeit und Literatur hinübergerettet". Und dann hat der Verf. nicht sein Leben lang in specialistischer Beschränkung Hals und Nase behandelt; er giebt an, dass er 26 Jahre lang eine ausgedehnte Familienpraxis getrieben, er ist erst Arzt und dann Specialist. Diese Besonderheit des Autors giebt seinem Buche eine ganz besondere subjective Färbung. Wir begegnen überall eigenen Anschauungen und eigenen Erfahrungen.

Wir müssen es uns versagen, auf Einzelheiten aus dem Schmidt'schen Werke einzugehen. Nicht als ob der Kritik nirgends Handhaben geboten wären. Man kann — um nur Punkte, die nicht der engeren rhino-laryngologischen Specialität angehören, herauszugreifen — über den Zusammenhang zwischen Kothstauungen und Chlorose anderer Meinung sein, als der Verf., man kann auch die Bedeutung und Häufigkeit der beweglichen Niere geringer anschlagen und das Rauchen für weniger schädlich halten — allein man hat einem Werke, wie das vorliegende, gegenüber kein Recht, Einzelheiten zu kritisiren: das Werk will nach der Absicht des Autors als Ganzes genommen werden, in sich geschlossen, und als solches ist es zweifelsohne ein Werk ersten Ranges und mit wärmstem Danke zu begrüssen. Es wird nicht nur bei dem Specialarzt des Verf.'s Ruhm vermehren; „aus der Praxis für die Praxis" geschrieben, wird es auch in das allgemeine ärztliche Publikum seinen Weg finden, diesem selbst und der Specialwissenschaft zum Nutzen. Felix Klemperer (Strassburg i. E.).

4.

Klebs, Die causale Behandlung der Tuberculose. Experimentelle und klinische Studien. Hamburg 1894. L. Voss. 629 Sn.

Niemand wird diesen stattlichen Band studiren können, ohne von Bewunderung vor der ausserordentlichen Arbeit erfüllt zu sein, welche der Verfasser seinem Werk gewidmet hat. Das Buch enthält den Bericht über eine überaus grosse Reihe von Thierversuchen, in welchen die Einwirkung verschiedener Producte des Tuberkelbacillus auf den tuberculösen Process in sorgfältiger Weise studirt wird; sehr instructive Farbentafeln bringen die histologischen Belege für die erzielten Resultate. Nach einer sehr eingehenden klinisch-kritischen Erörterung über die menschliche Tuberculose schildert K. die von ihm mit Tuberculocidin- und Antiphthisinbehandlung an Menschen erreichten Erfolge. Obwohl ein endgültiges Urtheil der Lage der Sache nach unmöglich ist, so kann doch der günstige Verlauf vieler Fälle hervorgehoben werden. G. K.

5.

Specielle Pathologie und Therapie. Herausgegeben von Prof. Dr. Nothnagel unter Mitwirkung von Bernhardt, Binswanger, Chrobak, Curschmann, Ehrlich, Ewald, Frankl, Fürbringer, Gerhardt, Goldscheider, Hoffmann, Jaksch, Immermann, Jürgensen, Kast, Klemperer, Koranyi, Krafft-Ebing, Kraus, Leyden, Lichtheim, Liebermeister, Litten, Lorenz, Mauthner, Mendelsohn, Moebius, Mosler, Naunyn, Oser, Peiper, Pribram, Quincke, Riegel, Rosenbach, Rosthorn, Schrötter, Senator, Stoerk, Vieordt, Widerhofer. 1894. Wien. Hölder.

Von dem grossen Werke, welches unter der Aegide des Wiener Klinikers von so hervorragenden Fachmännern geplant wird, sind bisher 2 Theile im Erscheinen begriffen. Der 1. Band „Vergiftungen" von Professor v. Jaksch, und der 4. Band „Thierische Parasiten" von Prof. Mosler und Prof. Peiper. Die bisher vorliegenden 2 Lieferungen des Werkes von Prof. v. Jaksch zeigen eine



übersichtliche Anordnung des Stoffes, den der Autor sichtbarlich in meisterhafter Weise beherrscht. Die Bearbeitung der „Phosphorvergiftung" möchten wir besonders hervorheben, weil sie auf Grund neuen klinischen Materials und sorgfältiger Experimentalforschung den oft behandelten Stoff in ganz neue Beleuchtung rückt.

Die eben erschienene erste Hälfte des Werkes von Mosler und Peiper bringt nach einer kurzen Darstellung unserer Kenntnisse von den Darmamöben eine umfassende Bearbeitung der Wurm-, Cysticerken-, und Echinokokken-Krankheiten. Besonders hervorzuheben ist, dass die Darstellung trotz eingehender Würdigung des parasitologisch - wissenschaftlichen Materials doch von klinischem Geiste beherrscht ist, so dass die Capitel über Symptomatologie und Behandlung eine Fülle ärztlich interessanter und anregender Mittheilungen darbieten. Die sehr anziehende Schilderung der Echinokokkenkrankheit ist von einer ganz ausserordentlichen Erfahrung getragen und bringt sowohl im allgemeinen wie im speciellen Theil vielfach neue und bemerkenswerthe Thatsachen. Die Therapie ist mit besonderer Sorgfalt dargestellt.

Wir werden von dem Fortgang des Nothnagel'schen Sammelwerkes, das in so ausgezeichneter Weise eröffnet ist, beim Erscheinen weiterer Bände Notiz nehmen.

E. Leyden.

6.

Behring, Bekämpfung der Infectionskrankheiten. Infection und Desinfection. Versuch einer systematischen Darstellung der Lehre von den Infectionsstoffen und Desinfectionsmitteln. Leipzig 1894. G. Thieme. 251 S.

Das Werk bringt eine ausführliche Darstellung der Wirkungsweise aller bisher bekannten Desinfectionsmittel, sowohl der anorganischen wie der organischen, derjenigen, welche auf die Bacterien direct und derjenigen, welche auf ihre Gifte einwirken. Daran schliesst sich eine historisch kritische Besprechung der Lehre von den Infectionskrankheiten und des jetzigen Standes der specifischen Therapie. Den Hauptwerth des Buches möchte ich in dem ersten Theil erblicken; denn die früher so einfache Frage der Desinfectionswirkung hat so viel Complicationen erfahren, die fast unübersehbare Zahl der Desinfectionsmittel ist nach Art und Intensität der Wirkung so durchaus verschiedenwerthig, dass eine berufene Führung durch dies labyrintische Gebiet auch dem Erfahrenen gewiss willkommen sein wird. Jeder Leser wird mit Genugthuung bemerken, wie meisterhaft der Verfasser dies Gebiet beherrscht.

So weit das Werk sich mit historischen und allgemein pathologischen Fragen beschäftigt, wird es gewiss vielfach anregend wirken, aber auch durch den Subjectivismus der Darstellung nicht wenig Widerspruch erregen. Die Schilderung der „Blutserumtherapie" wird den Kennern der früheren Publicationen des Verf.'s in Form und Inhalt im Ganzen wenig Neues darbieten. Doch sind auch hier mancherlei Details namentlich in bezug auf die quantitative Prüfung des Heilwerthes der Antitoxine bemerkenswerth. Ueber die praktischen Erfolge und Aussichten bringt das Buch nichts Abschliessendes; die berichteten Heilresultate werden von den neuerdings von B. und Ehrlich erzielten Erfolgen bedeutend übertroffen. Vollkommen verändert ist die Stellung, welche B. gegenüber der Tetanusheilung einnimmt. Die bis jetzt dargestellten Tetanusantitoxinlösungen reichen auch bei Anwendung grosser Quantitäten zur Heilung schwerer und vorgeschrittener Tetanusfälle noch nicht aus, so dass der Verf. auf die weitere Darstellung des Tetanusantitoxins ganz verzichtet. Im Hinblick auf die feste experimentelle Grundlage der specifischen Therapie auch beim Tetanus ist die Hoffnung und der Wunsch wohl gerechtfertigt, dass dieser Verzicht nur ein zeitweiliger sein möchte.

G. Klemperer.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.



XX.

(Aus der I. medicinischen Klinik des Herrn Geh.-Rath Prof. Dr. Leyden.)

Ueber die Variationen der Leukocytose.

Von

Stabsarzt Dr. **A. Goldscheider,**
Privatdocent und Assistent der Klinik.

und

Paul Jacob.

(Hierzu Taf. II.)

Zahlreiche Schriften sind in den letzten Jahren erschienen, welche sich mit der Blutfrage beschäftigen, sei es in rein klinischer, sei es in experimentell physiologischer Hinsicht. Eine ziemlich erschöpfende Uebersicht über alle diese Arbeiten, soweit sie sich auf die Leukocytose-Frage beziehen, ist in dem 1891 erschienenen Buche von Reinert (1), sowie in dem im darauf folgenden Jahre von Rieder (2) herausgegebenen Werke zusammengestellt. Es ist demnach nicht nöthig, hier auf die ganze Literatur näher einzugehen.

Uns hat in den letzten Jahren vor Allem die Frage der künstlichen Veränderungen der Leukocytenzahl beschäftigt. Wir haben versucht, das Wesen derselben näher zu ergründen und die darüber bisher aufgestellten Ansichten auf ihre Richtigkeit hin zu prüfen. Die Ergebnisse unserer experimentellen Untersuchungen haben wir zum Theil in zwei Vorträgen (3 u. 4) mitgetheilt, welche wir im Laufe des vergangenen Jahres in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin hielten; doch mussten wir uns damals auf eine kurze Uebersicht beschränken und konnten die einzelnen Versuchsreihen nur andeuten. Wir halten es aber für nöthig, das Beweismaterial in seiner Gesammtheit vorzulegen.

Wenn wir von unserer späterhin zu entwickelnden Ansicht zunächst absehen, so herrschen vornehmlich nachstehende Anschauungen über das Wesen der Leukocytose: die von v. Limbeck, Buchner, Römer, Löwit, Schulz. Was zunächst die von v. Limbeck (5) aufgestellte





Theorie anbelangt, so hat er die Leukocytose in engsten Zusammenhang mit der Exsudatbildung gebracht und erstere lediglich als eine Begleiterscheinung der letzteren aufgefasst. Er begründete diese Anschauung durch folgende auf Versuchen basirende Ueberlegung. Die in verschieden hohen Dosen in den Thierkörper gebrachten Stoffwechselproducte von Mikroorganismen bewirken eine von der Quantität abhängige Reaction. Auf geringe Mengen reagiren weder das Blut, noch die übrigen Gewebe des Thieres; nach grösseren dagegen kommt es zu einer örtlichen Reaction durch Exsudation und zu einer mässigen Hyperleukocytose. Eine bedeutend intensivere Reaction der Gewebe und eine viel stärkere Hyperleukocytose wird hervorgerufen, wenn lebenskräftige Eitermikrokokken im Körper zur Ansiedelung kommen. Limbeck meint nun, dass die Hyperleukocytose dadurch zu Stande kommt, dass die in den Organismus eingedrungenen Mikroorganismen vermöge ihrer Stoffwechselproducte bezw. diese selbst eine Fernwirkung auf die weissen Elemente des Blutes ausüben und diese letzteren in grossen Mengen in den Kreislauf treiben. Eine Erklärung für diese Fernwirkung vermag Limbeck nicht zu geben und sich auch kein Urtheil darüber zu bilden, ob die bei der Hyperleukocytose vermehrt gefundenen Zellen in den blutbereitenden Organen der Milz, dem Knochenmark, den Lymphdrüsen neugebildet oder in Folge der die Hyperleukocytose bewirkenden Einflüsse aus den betreffenden Organen lediglich ausgespült werden, jedoch weist schon er auf die chemotactischen Einflüsse hin, die bei diesen Processen wahrscheinlich eine Rolle spielen.

Eine zweite Theorie stellte Römer (6 u. 7) im Anschluss an seine Versuche auf, welche er und Buchner (8 u. 9), z. Th. er allein mit Bakterienproteinen an Kaninchen ausgeführt hatten. Nach Römer kommt die Hyperleukocytose dadurch zu Stande, dass die Zerfallsproducte der todten Bakterien oder anderer Zellleiber, und zwar vor Allem die Proteine zunächst in die Gewebssäfte, von da in die Lymph- und Blutbahnen gelangen und nunmehr einen direkt formativen Reiz auf die weissen Blutkörperchen ausüben. Die Vermehrung entsteht nach Römer durch Amitose. Er bestreitet also, dass die bei der Hyperleukocytose vermehrt gefundenen Zellen in den blutbereitenden Organen schon vorhanden und in Folge der chemotactischen Einflüsse in die Blutbahn gelangt seien, sondern meint, dass diese Einflüsse direct formativ auf die Leukocyten einwirken.

Gänzlich von dieser Theorie weicht die Löwit'sche (10) Lehre über die Leukocytose ab. Er fasst den Process der Hyperleukocytose als vollkommen unabhängig von der Chemotaxis auf und glaubt, dass dieselbe lediglich durch eine vorangehende Verarmung des Blutes an Leukocyten bedingt sei. Er meint demnach, dass eine Hyperleukocytose jedesmal



zu Stande komme, wenn vorher im Blute die Leukocyten zum Theil verschwunden waren, indem dadurch ein vermehrter Zufluss junger Leukocyten aus den die Blutzellen bildenden Organen hervorgerufen wird. Zu dieser Ansicht kam Löwit durch eine grosse Reihe von Versuchen, welche er an Kaninchen anstellte. Er fand, dass die Hyperleukocytose sowohl im Gefolge der Leukopenie als der Leukolyse eintrat; mit ersterem Namen bezeichnete er die bei der Abkühlung eines Versuchsthieres eintretende Verminderung von Leukocyten, mit letzterem den von ihm angenommenen Vorgang von Auflösung, welcher in Folge von gewissen Injectionen eintreten soll; es handelt sich dabei um Injectionen von Bakterienproteinen, Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Nucleinsäure, Nuclein, Blutegelextract, Curare, Harnsäure und harnsaurem Natron. In allen Fällen fand er, dass zunächst nach den Injectionen eine bedeutende Abnahme der Leukocyten, dann aber allmälig eine Zunahme eintrat, die sich um so intensiver entwickelte, je stärker die vorangegangene Abnahme war. So sind nach Löwit Hypo- und Hyperleukocytose zwei nicht von einander zu trennende Processe, von denen der zweite direct aus dem ersten hervorgeht.

Eine vierte Theorie über die Leukocytose stellte Schulz (11) auf. Er glaubte, dass die weissen Blutkörperchen in allen Zuständen, die man für hypo- und hyperleukocytotische hält, nicht vermindert bezw. vermehrt sind, sondern nur eine andere Vertheilung im Gefässsystem erfahren haben. Nach Schulz tritt demnach in Folge von Protein- und anderen Injectionen weder ein Zerfall der Leukocyten, die Löwit'sche Leukolyse, noch eine darauffolgende absolute Vermehrung der Leukocyten aus den blutbereitenden Organen ein.

Wir begnügen uns durch das Vorstehende die Ansichten, welche uns beim Beginn und im Laufe unserer Untersuchungen entgegentraten, kurz angedeutet zu haben, da wir auf die Einzelheiten, auf welche diese Theorien sich stützen, im Folgenden näher eingehen müssen; denn um uns eine eigene Anschauung über das Wesen der Leukocytose zu bilden, mussten wir naturgemäss zunächst die schon bestehenden auf ihre Richtigkeit durch analoge Untersuchungen prüfen. Wir haben uns vor Allem eingehend mit der Schulz'schen und Löwit'schen Lehre beschäftigt und gewannen aus diesen Untersuchungen einen Anhaltspunkt für die Richtung, in welcher wir die Versuche fortsetzen mussten, um uns eine eigene Ansicht über das Wesen der Leukocytose zu bilden und diese näher zu begründen.

Versuchsverfahren.

Um uns bei der Mittheilung der Versuche selbst kürzer fassen zu können, wollen wir zunächst unser Verfahren allgemein beschreiben. Als Ver-



suchsthiere dienten uns bisher ausschliesslich Kaninchen. Dieselben bieten, wie wir dies schon in einer früheren Arbeit auseinandersetzten, den Vortheil, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen bei ihnen periodischen Schwankungen nicht unterworfen ist (Pohl, Schulz, Jacob). Doch schwankt der Leukocytengehalt bei den einzelnen Thieren sehr (zwischen 8000—14000); wir zählen daher stets vor Beginn des Versuches die Auzahl der weissen Blutkörperchen, da man nur dann ein Urtheil über die Grösse der durch die Injectionen hervorgerufenen Veränderungen gewinnen kann. Fast zu jedem Versuche nahmen wir ein neues, unbenutztes Thier; zum mindesten warteten wir 3 Wochen, bevor wir ein schon einmal gebrauchtes Kaninchen zu einem neuen Versuche verwandten. Wir halten dies für die Reinheit des Versuches als unumgänglich nothwendig, da, selbst wenn man jede Infection der Wunden vermeidet, diese doch an und für sich, vor Allem aber der Blutverlust und die während der ersten Tage nach der Operation fast aufgehobene Fresslust der Thiere von wesentlichem Einflusse auf die Leukocytose sind. Das Blut zu den Zählungen entnahmen wir bei den Versuchen mit subcutaner Injection im Allgemeinen aus dem Ohre durch Einstich in eine Randvene, nachdem vorher das Ohr etwas geschoren und mit Aether gereinigt war. Bei den Versuchen, die wir mit intravenöser Injection anstellten, benutzten wir die Schenkelgefässe (Art. bezw. Vena femoralis) zur Blutentnahme; dieselben wurden vor Beginn des Versuches freigelegt und abgeklemmt, so dass wir dadurch im Stande waren, stundenlang zu jeder Zeit mit der grössten Schnelligkeit Blut zu gewinnen. In der Zwischenzeit wurde natürlich die Wunde jedesmal gut zugedeckt. Für die Zählungen bedienten wir uns des Zeiss-Thoma'schen Zählapparats und verdünnten 1 : 20 mit $^1/_3$ proc. Essigsäure, wenn es lediglich darauf ankam, die Leukocyten zu zählen. Sollten auch die Erythrocyten gezählt werden, so nahmen wir als Mischflüssigkeit entweder die gewöhnliche physiologische Kochsalzlösung oder die Toison'sche Mischung. Um die Anzahl der Leukocyten zu bestimmen, durchzählten wir stets die 400 Quadrate der Zählkammer, für die der Erythrocyten zwei Mal je 16 Quadrate. Wenn möglich, entnahmen wir unmittelbar hintereinander in zwei verschiedenen Capillaren Blut und zählten in der angegebenen Weise. Was die Fehlerquellen betrifft, so betragen dieselben nach unseren Erfahrungen für die normale Anzahl von 8000 Leukocyten 200—800, nämlich in den 400 Quadraten der Zählkammer 1—4. Häufig haben wir im Laufe der Versuche unmittelbar nach den Zählungen Blutpräparate angefertigt und dieselben nach der Ehrlich'schen Methode mit Triacid behandelt.

Was die Injectionen betrifft, so wurden die subcutanen unter die Haut des Abdomens gegeben, welche vorher geschoren und desinficirt wurde.



Die intravenösen Injectionen wurden in eine der Venae jugulares externae ausgeführt; dieselben sind beim Kaninchen sehr stark entwickelt und liegen ziemlich oberflächlich, so dass man keiner grossen Operationswunde benöthigt, um sie aufzufinden und die Canüle darin zu befestigen. Wurden die Thiere nicht unmittelbar nach dem Versuche getödtet, sondern für Zählungen in den nächsten Tagen oder anderweitige Untersuchungen aufbewahrt, so vernähten wir die Wunde, nachdem wir sie vorher mit Alkohol gründlich desinficirt hatten, und schlossen sie alsdann mit Jodoformcollodium. Auch im Uebrigen wurden die Versuche stets unter streng aseptischen Cautelen ausgeführt, d. h. es wurde vor dem Versuche das jeweilige Operationsgebiet möglichst desinficirt, desgleichen alle für denselben erforderlichen Instrumente und Utensilien, ausserdem die Wunden selbst während der Dauer der Operation mit antiseptischem Material bedeckt. Unter diesen Bedingungen gelingt es meistens, jede Wundeiterung zu vermeiden, und dies ist von principieller Bedeutung; denn falls eine solche Eiterung erfolgt, so ist natürlich jede im Verlaufe derselben unternommene Zählung für die Beurtheilung des betreffenden Versuches vollkommen belanglos, da man kein Urtheil darüber gewinnen kann, ob die zu dieser Zeit festgestellte Hyperleukocytose durch die betreffende Injection in Verbindung mit der Eiterung oder durch letztere allein hervorgerufen ist.

Bei den einmaligen schnell auszuführenden subcutanen Injectionen ist eine Narcose des Versuchsthieres selbstverständlich unnöthig; dagegen ist dieselbe bei denjenigen Versuchen, welche mit intravenöser Injection ausgeführt wurden und oft stundenlang dauerten, kaum zu vermeiden. Anfangs haben wir uns des Chloralhydrats als Narcoticum bedient, doch haben wir damit öfters üble Erfahrungen gemacht. Wir haben daher, da wir eine zuverlässige, in allen Fällen gleichmässig wirkende Dosirung nicht erreichen konnten, bald von dem Chloralhydrat ganz Abstand genommen und ausschliesslich die ältere Methode der Aether-Narcose angewandt. Wir möchten darauf hinweisen, dass die Narcose insofern gut beobachtet werden muss, als die Thiere, falls sie erwachen, dies gewöhnlich mit einem plötzlichen heftigen Rucke thun und dadurch unter Umständen der Versuch erheblich gestört werden kann. Sobald die Thiere in dieser Weise narcotisirt waren, wurden sie auf dem Kaninchenhalter befestigt. Nachdem wir die Löwit'schen Angaben, dass bei stundenlanger Fesselung des Versuchsthieres eine erhebliche Abkühlung und damit eine beträchtliche Verminderung der Leukocytenzahl eintrete, experimentell nachgeprüft hatten und deren Richtigkeit bestätigen konnten, haben wir, um den Uebelstand der Abkühlung zu vermeiden, bei den ersten Versuchen das betreffende Thier während der Dauer derselben möglichst in warme Tücher gehüllt; doch ist das Verfahren sehr um-



ständlich. Wir haben daher das Kaninchenbrett, auf welchem die Thiere für die Versuche aufgespannt werden, in der Weise modificirt, dass wir unter dem Brett des auf hohen eisernen Füssen ruhenden Kaninchenhalters einen Eisenblechkasten anbringen liessen. Ungefähr eine halbe Stunde vor Beginn des Versuches wird der Kasten mit Sand gefüllt und durch eine darunter befindliche Flamme auf ungefähr 40° angeheizt. Die Flamme wird dann ausgelöscht, die Temperatur des Sandes steigt allmälig noch um einige Grade an und hält sich, wenn man nun während der Dauer des Versuchs öfters eine ganz kleine Flamme heruntersetzt, stundenlang ziemlich auf constanter Höhe. Ebenso bleibt die Temperatur des Versuchsthieres, welches auf diesem Kaninchenhalter aufgespannt ist, ziemlich gleichmässig. Wir werden weiter unten in einigen Versuchen zeigen, dass durch diese Massnahmen die Löwit'sche Leukopenie vollkommen zu vermeiden ist.

Wie wir schon oben erwähnten, bestand ein Haupttheil unserer Arbeit in der Untersuchung der Organe der Versuchsthiere, theils im frischen theils im gehärteten Zustande. Wir untersuchten meist Herz und Lungen, zuweilen auch Leber, Milz, Knochenmark. Die Organe gewannen wir in der Weise, dass wir beim noch lebenden tief narcotisirten Thiere Thorax und Abdomen eröffneten, so schnell als möglich eine Ligatur um die grossen Gefässe legten und nunmehr die Organe herausschnitten. Als Härtungsflüssigkeiten benutzten wir theils Solutio Mülleri, theils Alcohol absolutus, meist Solutio Mülleri + Alcohol absolutus oder Solutio Mülleri + concentrirter Sublimatlösung. Waren die Organe in der letzten Flüssigkeit gehärtet, so fanden wir es vortheilhaft, später zu dem Alcohol einige Tropfen Jodtinctur hinzuzusetzen, wodurch die störenden Sublimat-Niederschläge thunlichst vermieden werden. Die Organe wurden theils in Paraffin, theils in Celloidin geschnitten, die Präparate meist mit der Biondi'schen Farbmischung oder mit Ehrlich's Triacid gefärbt.

Was schliesslich die Substanzen anbelangt, deren wir uns bei unseren Injectionsversuchen bedienten, so wandten wir zum Theil die bereits von anderen Autoren zu ihren Untersuchungen benutzten Stoffe an. So injicirten wir Hemialbumose, welche wir gleich Löwit von Dr. Grübler in Leipzig bezogen, ferner Nucleinsäure, die uns Herr Professor Kossel gütigst überliess, Tuberculin, andere Bakterienproteine, welche wir uns nach dem Römer'schen (12) Verfahren bereiteten, u. s. f. Ausserdem aber benutzten wir zur Injection meist die von uns dargestellten Carbolsäureglycerinextracte, die wir aus organischen Geweben herstellten. Der Vollständigkeit halber möchten wir noch einmal kurz die Zubereitungsweise dieser Präparate beschreiben, wie wir dies schon in einem unserer oben erwähnten Vorträge thaten. Unsere bisher angestellten Be-



obachtungen betreffen Milz, Thymus, Knochenmark, Pankreas, Thyreoidea, Leber, Niere, meist von jungen Kälbern. Die Organe werden Morgens ganz frisch vom Central-Viehhof ins Laboratorium geschickt und hier sogleich verarbeitet. Die hierbei benutzten Instrumente und Gefässe müssen natürlich vollkommen steril sein. Das betreffende Organ wird zunächst in Wasser gründlich abgespült und von allem umgebenden Fett und Bindegewebe gründlich gereinigt. Nachdem dies geschehen ist, erfolgt eine nochmalige Reinigung mit Wasser und darauf mit einer ca. 3 proc. Carbolsäurelösung. Nun wird das Präparat auf eine sterilisirte Glasplatte gelegt und seine ganze Oberfläche möglichst durch einen einzigen Schnitt mit einem langen scharfen Messer abgetragen bezw. um das Knochenmark zu gewinnen, der betreffende Knochen der Länge nach durchgesägt. Sofort werden jetzt mittelst Scheere und Pincette Stücke aus dem Inneren des Organs herausgeschnitten und in einen bereitstehenden Porzellanmörser geworfen. Dieser ist schon vorher mit der erforderlichen Menge eines Gemisches von Glycerinum purissimum und $^1/_2$ proc. wässriger Carbollösung gefüllt. Darin werden die Stücke ausgequetscht unter Zuhilfenahme von kleinen Glasscherben, wodurch die Substanz äusserst fein zerkleinert wird. Das so erhaltene Extract wird in ein Glasgefäss gefüllt und kommt 24 Stunden in den Eisschrank. Alsdann wird es durch ein durch mehrmaliges Auskochen vollkommen sterilisirtes Leinwandläppchen in ein anderes Glasgefäss ausgequetscht, vor welcher Procedur die Hände besonders aseptisch gemacht werden müssen. Die meisten Extracte sind jetzt noch nicht klar genug und werden daher nochmals durch ein zweites bezw. drittes Leinwandläppchen filtrirt. Sie werden in Glasgefässen, welche mit geglühten Wattepfröpfen versehen sind, an einem kühlen Orte aufbewahrt und halten sich lange Zeit ausgezeichnet; wir haben uns durch Aussäen auf festen Nährböden und in Bouillon oft nach Wochen davon überzeugt, dass sie vollkommen steril geblieben. waren. Ueberhaupt streichen wir gewöhnlich, bevor wir ein Extract zur Injection benutzen, erst etwas davon auf Nährböden aus und beginnen die Versuche erst dann, wenn nach 2—3 Tagen nichts gewachsen ist. In allerletzter Zeit haben Herr Dr. Krüger und der zweitunterzeichnete Verfasser im Professor Kossel'schen Laboratorium des physiologischen Instituts zu Berlin es unternommen, aus diesen Carbolsäureglycerinextracten der Organe die darin die Leukocytose beeinflussenden Substanzen chemisch näher zu analysiren und auf ihre Wirkungsweise zu prüfen. Doch sind diese Versuche noch nicht abgeschlossen und werden an anderer Stelle später erörtert werden.

Zum Schlusse dieses Abschnittes möchten wir noch einmal die Nomenclatur erwähnen und vorschlagen, deren wir uns in Bezug auf die Mengenveränderungen der Leukocyten seit einiger Zeit bedienen, wie



wir dies in unserem ersten Vortrage auseinandersetzten. Löwit nennt, wie oben schon bemerkt, eine Verarmung des Blutes an Leukocyten je nach den verschiedenen Umständen entweder Leukopenie oder Leukolyse; wir möchten hierfür den Sammelnamen Hypoleukocytose vorschlagen, um so mehr, als zahlreiche Forscher die Verminderung der weissen Blutkörperchen ganz verschieden und abweichend von Löwit auffassen. Im Gegensatz dazu ist jede Vermehrung als Hyperleukocytose zu benennen, während der alte Name Leukocytose geeignet sein dürfte, um den Zustand der Leukocytenmenge ganz allgemein zu bezeichnen. In der französischen Literatur ist übrigens diese Bezeichnung zum Theil gleichfalls üblich.

In den nachfolgenden Versuchen wurden wir häufig von Herrn Dr. Robert Franz Müller in liebenswürdiger Weise unterstützt, wodurch die grosse Anzahl von so schnell aufeinanderfolgenden Blutzählungen ermöglicht wurde; wir drücken demselben hier unsern Dank aus.

Einwirkung der Abkühlung und des Shocks.

In den folgenden Versuchen wollen wir zunächst zeigen, von welchem Einflusse die allmälige Abkühlung auf die Leukocytose ist und wie anders sich die Verhältnisse gestalten, wenn man sonst unter denselben Versuchsbedingungen das Thier auf ziemlich constanter Temperatur erhält.

Versuchs-No.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min.	Temperatur. Grad	Anzahl der Leukocyten*) in 1 cmm der Ven. fem.	Allgemeine Bemerkungen.
		12. Februar.			
1.	Kaninchen	11.30 Vorm.	38,2	Ohrvene 10600	Kaninchen ist narcotisirt,
	wird langsam	11.45 „	38,0	7200	liegt unbedeckt gefesselt
	gefesselt und	12.10 Nachm.	37,3	6000	auf dem gewöhnlichen
	operirt.	12.40 „	34,8	4800	Kaninchenhalter; die eine
		1.10 „	33,6	4000	V. fem. ist freigelegt,
		1.35 „	32,4	3800	desgl. eine V. jug. Die
					Wunden mit steriler Gaze
					bedeckt.
		2.5 „	31,8	3400!	Die Blut-Präparate um
		2.25 „	31,6	3600	2.5 Nachm. zeigen vor-
		6.40 „	37,8	Ohrvene 13800	wiegend polynucleäre,
		13. Februar.			eosinophile u. einzelne
		10.5 Vorm.	38,0	Ohrvene 14600	mononucleäre Zellen.
					Das Thier wird genäht, in
					warme Tücher gehüllt,
					erholt sich.

*) Die Zahl der Leukocyten bezieht sich, falls nicht besondere Angaben gemacht, auf die Zählungen, welche aus der Vena femoralis angestellt wurden.

Versuchs-No.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min.	Temperatur. Grad	Anzahl der Leukocyten in 1 cmm der Ven. fem.	Allgemeine Bemerkungen.
2.	Kaninchen operirt und langsam gefesselt.	13. Februar. 11.50 Vorm. 12.5 Nachm. 12.10 „ 12.15 „ 12.45 „ 1.10 „ 1,45 „ 2.5 „ 2.30 „	 37,9 37,7 37,4 37,2 36,1 34,0 32,8 32,9 31,2	 Ohrvene 9400 6200 7000 6400 5600 4600 4000 3800 3000	Wie 1. Die Präparate, die aus dem Ohrvenenblut vor der Fesselung angefertigt sind, zeigen ca. 60 pCt. polynucleäre und 40 pCt. mononucleäre Zellen. Die um 1.45 Nachm. angefertigten Blutpräparate zeigen wieder vorwiegend polynucleäre eosinophile Zellen. Thier wird getödtet.
3.		2. April. 12 Vorm. 12.37 Nachm. 12.54 „	 38,9 29,5 25,2	 Ohrvene 9600 Ohrvene 3400	Kaninchen wird durch Wasserirrigationen langsam abgekühlt. Thier wird für die mikroskopischen Untersuchungen getödtet.
4.	Kaninchen wird gefesselt und operirt.	17. October. 12.5 Nachm. 12.25 „ 1 „ 1.20 „ 1.45 „ 2.5 „ 2.25 „ 6.40 „ 18. October. 9.5 Vorm.	 38,4 38,1 38,0 38,0 38,1 38,0 37,9 — 38,2	 Ohrvene 10600 8600 8800 8400 8800 8200 8400 Ohrvene 11000 Ohrvene 10800	Kaninchen ist narcotisirt, liegt auf dem erwärmten Kaninchenhalter. Eine V. jug. ext. und eine V. femor. sind freigelegt. Die um 2.5 Nachm. angefertigten Blutpräparate zeigen die gewöhnlichen polynucleären und mononucleären Leukocyten im normalen Verhältniss. Kaninchen wird genäht, erholt sich vollkommen.
5.	Kaninchen wird gefesselt und operirt.	15. Septbr. 11.30 Vorm. 11.55 „ 12.10 Nachm. 12.45 „ 1.10 „ 1.35 „ 2.15 „ 6.10 „ 9.30 Vorm.	 38,2 37,9 38,0 37,8 37,6 37,6 37,5 38,1 38,3	 Ohrvene 11200 8200 8600 7800 7400 7800 7400 Ohrvene 11800 Ohrvene 11000	Kaninchen ist narcotisirt, liegt in warme Tücher gehüllt auf dem gewöhnlichen Kaninchenhalter; eine V. jug. ext. und eine V. fem. sind freigelegt.
6.	Kaninchen wird gefesselt und operirt.	25. März. 11. Vorm. 11.30 „ 11.50 „ 12.15 Nachm. 12.40 „ 1.5 „ 1.40 „	 38,0 37,8 37,8 37,7 37,7 37,7 37,6	 Ohrvene 10200 7000 7400 7800 7400 7000 7000	Kaninchen liegt, nicht narcotisirt, nur gefesselt, auf dem erwärmten Kaninchenhalter; eine V. jug. ext. und eine V. femoralis sind freigelegt.



Versuchs-No.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min.	Temperatur. Grad	Anzahl der Leukocyten in 1 cmm der Ven. fem.	Allgemeine Bemerkungen.
		2. April.			
7.	Shock durch Nackenschläge.	1.5 Nachm.	—	Ohrvene 10400	
		1.10 „	—	Shock	
		1.11 „	—	Ohrvene 4200	Thier wird für die mikroskopischen Untersuchungen getödtet.
		9. April.			
8.	Shock durch Schläge auf's Abdomen.	12.5 Nachm.	—	Ohrvene 10800	Thier ist nach dem Shok ca. 5 Minuten bewusstlos, Herzaction steigt von 240 auf 358 Schläge in der Minute.
		12.7 „	—	Shock	
		12.8 „	—	Ohrvene 3800	

Aus diesen Versuchen, die lediglich behufs Feststellung der Leukocytenanzahl bei Abkühlung und Fesselung angestellt wurden, geht also deutlich hervor, dass eine um so stärkere Hypoleukocytose eintritt, je andauernder und intensiver die Abkühlung ist. Insofern können wir demnach die Löwit'schen Angaben nur bestätigen, weichen aber doch in einzelnen Punkten davon ab. Einmal haben wir uns in keinem Falle davon überzeugen können, dass lediglich infolge der andauernden Fesselung eine Abnahme auf die Hälfte der Anzahl eintritt wie in dem einen Löwit'schen Versuche (34567—18403); wir glauben, dass diese Beobachtung dadurch zu Stande gekommen ist, dass die erste Zählung vor der Fesselung aus dem Blute einer kleinen Ohrarterie, die zweite dagegen aus der Jugularvene angestellt worden ist, ein, wie wir später sehen werden, sehr wichtiger Umstand. Im übrigen giebt Löwit auch selbst zu, dass durch die Fesselung allein nur eine „plötzliche verhältnissmässig geringgradige Abnahme der Leukocytenzahl bedingt wird." Was nun die Verminderung der Leukocytenanzahl in Folge von Abkühlung betrifft, so können wir auch hierin Löwit beistimmen, dass, wenn man diese Abkühlung vermeidet, sich die Leukocytose auf ungefähr derselben Höhe hält, dass dagegen bei immer stärkerem Sinken der Körpertemperatur des Versuchsthiers auch die Leukocytenzahl mehr und mehr herabgeht, wenigstens in den Gefässen, die uns zur Blutentnahme für die Zählungen zugänglich sind. Ganz entschieden aber weichen wir von Löwit in der Deutung dieser Erscheinungen ab. Löwit trennt vollkommen die Hypoleukocytose, welche durch längere Zeit andauernde Fesselung bedingt wird, von der, welche durch Abkühlung erfolgt: erstere glaubt er dadurch zu Stande gekommen, dass in Folge der Fesselung zunächst ein wirklicher Untergang von Leukocyten stattfindet,



sowohl einkerniger als auch mehrkerniger, und fernerhin die Zufuhr jugendlicher einkerniger Elemente aus den die Blutzellen bildenden Organen vermindert ist. Dagegen fasst er die durch Abkühlung erfolgte Hypoleukocytose, die er mit dem Namen „Leukopenie“ belegt, lediglich als eine mangelhafte Zufuhr leukocytärer Elemente zum Blute auf und glaubt, dass an dieser Art von Hypoleukocytose eine Zerstörung von Leukocyten nur in gewissem Grade betheiligt sein kann. Dieser Erklärung der durch Abkühlung und Fesselung hervorgerufenen Hypoleukocytose stimmen wir nicht bei. Wir haben eine wesentliche Abnahme der Leukocytenanzahl lediglich durch Fesselung, wenn wir die Abkühlung in der oben beschriebenen Weise vermieden, nicht wahrnehmen können. Löwit giebt diese Thatsache auch selbst an: „Wurde die Abkühlung des Thieres durch Einhüllen desselben in schlechte Wärmeleiter verhindert oder doch wesentlich verzögert, so war auch der Einfluss der lange dauernden Fesselung auf die Leukocytenzahl entweder gar nicht mehr vorhanden oder er war nur in wesentlich abgeschwächtem Grade zu erkennen.“ Allerdings fiel uns auf, dass die Anzahl der Leukocyten im Blute der V. femoralis constant eine geringere war als im Blute einer kleinen Ohrvene, ein Verhältniss, welches in einem späteren Capitel seine Erklärung finden wird; doch verblieb die Leukocytose auf derselben Höhe, wenn das Versuchsthier bei constanter Temperatur gehalten wurde. Wir bemerken noch neben bei, dass, wie Versuch No. 6 zeigt, die Aethernarcose bei dem Processe absolut keinen Einfluss ausübt, wir da ohne dieselbe zu ganz gleichen Resultaten gekommen sind; da die Narcose also keine Fehlerquellen bedingt, andrerseits solche aber wohl durch zu stark angespannte Fesselleinen oder durch plötzliche Bewegungen des Versuchsthiers veranlasst werden können, so haben wir uns der Narcose in fast all' unsern Versuchen bedient. Nach alledem kann man wohl die Ergebnisse der Versuche, in denen Löwit mittheilt, dass nach zwei bis dreistündiger Fesselung des Versuchsthiers die Leukocytenanzahl auf die Hälfte, den dritten Theil und weniger gesunken sei, nur dadurch deuten, dass diese Abnahme durch die während der stundenlangen Fesselung eingetretene Abkühlung erfolgt ist. Und das möchten wir eben im Gegensatz zu Löwit betonen: Die längere Zeit andauernde Fesselung allein ruft keine Hypoleukocytose hervor, sondern nur in Gemeinschaft mit Abkühlung oder vielmehr eigentlich die letztere allein.

Es fragt sich nun, wodurch diese Art von Hypoleukocytose zu Stande kommt. Die plötzliche Verarmung des Bluts an Leukocyten in Folge von Fesselung erklärt Löwit als Shockwirkung; dieselbe Wirkung kommt seines Erachtens auch durch gewisse andere Eingriffe zu Stande, z. B. kräftige Nackenschläge von einer solchen Stärke, dass schwacher Nystagmus und vorübergehende Lähmung der Extremitäten eintritt; und zwar

soll diese Wirkung darin bestehen, dass eine plötzliche Zerstörung der Leukocyten erfolgt. Andrerseits fasst Löwit die durch plötzliche Abkühlung erfolgende Hypoleukocytose nicht als Shockwirkung auf. Handelt es sich aber in der That um eine solche, so muss man wohl eine sehr rasch vorgenommene Abkühlung mit der Fesselung, die doch immerhin auch einige Zeit erfordert, mindestens gleichwerthig setzen. Wir müssen demnach bei der Untersuchung dieser Fragen eine Theilung vornehmen, welche Löwit ausser Acht gelassen hat, indem wir erstens diejenige Hypoleukocytose betrachten, welche in Folge einer längere Zeit andauernden Abkühlung erfolgt, und zweitens die, welche in Folge von Shockwirkung, also z. B. plötzliche Abkühlung, Fesselung, Nackenschläge eintritt.

Treten wir zunächst an die Frage heran, um was es sich bei der durch stundenlange Abkühlung erfolgenden Hypoleukocytose handelt, ob hierbei eine wirkliche Zerstörung von Leukocyten erfolgt oder nur ein verminderter Zufluss jugendlicher leukocytärer Elemente aus den die Blutzellen bildenden Organen stattfindet oder ob schliesslich eine andere Ursache vorliegt. Löwit nimmt die ersten beiden Ursachen an, d. h. bei der Hypoleukocytose, welche in Folge einer längere Zeit andauernden Fesselung erfolgt, Zerstörung und verminderten Zufluss, bei der Abkühlung letzteren allein. Dass man Abkühlung und Fesselung nicht von einander trennen kann, haben wir oben gezeigt; falls also überhaupt die Löwit'sche Hypothese zu Recht besteht, so müssen bei beiden Zuständen, sowohl bei der Abkühlung als auch bei der Fesselung, auch beide Umstände, die Zerstörung und der verminderte Zufluss eine Rolle spielen. Als Beweisgründe seiner Voraussetzung, dass ein Untergang von Leukocyten bei der Fesselung erfolgt, führt Löwit an, dass nachträglich eine Hyperleukocytose zu Stande kommt und dass es gelingt, intravasale Thromben zu erzielen. Diese beide Thatsachen können wir durch unsere Versuchsprotocolle bestätigen, weisen jedoch gleichzeitig darauf hin, dass, wie aus den oben mitgetheilten Versuchen ersichtlich ist, dieselben Dinge sich nach überstandener Abkühlung ereignen. Ob diese Hyperleukocytose aber wirklich ein Beweis dafür ist, dass zunächst bei der durch Abkühlung und Fesselung entstandenen Hypoleukocytose eine Zerstörung weisser Blutkörperchen stattgefunden hat, können wir erst an späterer Stelle erörtern.

Was nun den zweiten Grund für die durch Abkühlung und Fesselung erfolgende Hypoleukocytose betrifft, welchen Löwit in dem verminderten Zufluss junger Leukocyten aus den die Blutzellen bildenden Organen erblickt, so stützt er sich hierbei auf die Beobachtung, dass im Verlaufe dieser Hypoleukocytose hauptsächlich die Zahl der einkernigen Leukocyten abnimmt. Grade die Zahl der letzteren aber sieht er als einen



Maassstab für die Zufuhr junger weisser Blutkörperchen an. Diesen Punkt werden wir in einem späteren Kapitel noch eingehend zu besprechen haben; doch möchten wir schon hier auf eine Thatsache den Löwit'schen Befunden gegenüber hinweisen: Nachdem das Versuchsthier gefesselt und die kleine wahrscheinlich durch diese Fesselung bedingte Schwankung in der Leukocytose wieder ausgeglichen ist, findet man ein entschiedenes Ueberwiegen der mehrkernigen Leukocyten gegenüber den einkernigen, indem die Zahl der ersteren ungefähr 65 %, die der letzteren 35 % der Gesammtsumme beträgt. Dies Verhältniss ändert sich nun nach Löwit's Angaben bei lange bestehender Abkühlung insofern, als die Zahl der mehrkernigen Leukocyten bei weitem nicht in dem Grade abnehmen soll, als die der einkernigen. Nach unsern Untersuchungen bedarf dieser Befund einer wesentlichen Einschränkung, welche die Löwit'sche Hypothese sehr schwankend macht: dieselbe betrifft die Form der mehrkernigen. Während wir nämlich beim normalen Thiere vor der Abkühlung grösstentheils die gewöhnlichen polynucleären Zellen finden, sind dieselben nach stundenlanger Abkühlung fast gänzlich verschwunden; an ihre Stelle sind die eosinophilen, meist polynucleären Leukocyten getreten. Wir beschränken uns augenblicklich darauf, diesen Befund hier anzudeuten und werden am Ende der Arbeit die Schlüsse daraus ziehen und prüfen, ob danach die Löwit'sche Hypothese gültig bleibt, dass die während der Abkühlung bestehende Hypoleukocytose dem verminderten Zufluss jugendlicher leukocytärer Elemente aus den die Blutzellen bildenden Organen zuzuschreiben ist.

Schliesslich kommen wir auf die Shockwirkung zu sprechen, wohin sowohl kräftige Nackenschläge, als auch Fesselung und plötzliche Abkühlung gehören dürften. Auch in der Deutung des durch Shockwirkung entstehenden Phänomens der Hypoleukocytose können wir Löwit nicht beipflichten, und zwar, weil hier unsere Befunde den seinigen gegenüberstehen. Löwit hatte in einer früheren Abhandlung ausgeführt, dass beim normalen Kaninchen die Zahl der polynucleären Zellen bei weitem grösser ist, als die der mononucleären. Diesen Satz beschränkt er in seinem letzten Werke dahin, dass das betreffende Verhältniss zwischen mehr- und einkernigen weissen Blutkörperchen nur bei gefesselten Kaninchen vorhanden ist, wogegen es bei ungefesselten ein umgekehrtes sein soll. Wir können uns dieser Behauptung nicht anschliessen: Wenn die polynucleären Leukocyten beim Kaninchen auch nicht in dem Grade wie beim Menschen über die mononucleären überwiegen, so haben wir doch bei unsern Versuchsthieren erstere stets in grösserer Anzahl wie letztere gefunden, auch wenn wir jede Fesselung, jede Shockwirkung vermieden. Andrerseits fanden wir im Gegensatz zu Löwit, dass, wenn wir durch Shock eine Hypoleukocytose erzeugten,



an dieser hauptsächlich die grossen polynucleären und vor allem die eosinophilen Zellen beteiligt waren.

Im übrigen können wir durch unsere Versuche die Löwit'schen Ergebnisse bestätigen, dass es gelingt, durch Shockwirkung eine Hypoleukocytose zu erzeugen, ohne vorläufig der Frage näher treten zu wollen, ob in diesem Falle, wie Löwit behauptet, die vasomotorischen Einflüsse eine Rolle spielen, und ob man vor allem den Shock durch Abkühlung und plötzliche Fesselung mit demjenigen identificiren kann, der durch „Schläge auf den Nacken des Thieres von einer solchen Stärke erzeugt wird, dass danach Nystagmus und vorübergehende Lähmung der Extremitäten eintritt."

Wir möchten schliesslich hier noch auf das Verhalten der Erythrocyten in den verschiedenen Zuständen, welche eben erwähnt wurden, hinweisen. Wir haben gleichwie Löwit weder in den Versuchen mit Abkühlung und Shock noch — um dies gleich für die Folge zu erledigen — in all den andern Versuchen jemals eine nennenswerthe Einwirkung des betreffenden Eingriffs auf die rothen Blutkörperchen bemerken können. Wir haben diese Beobachtung nicht überall durchgeführt, da es sonst unmöglich gewesen wäre, zahlreiche und schnell aufeinanderfolgende Zählungen auszuführen, worauf es oft besonders ankam. Wir haben aber aus den häufigen Stichproben, welche wir bei den verschiedenartigsten Versuchen vornahmen, die entschiedene Ueberzeugung gewinnen können, dass die Zahl der Erythrocyten weder im auf- noch absteigenden Sinne durch die auf die Leukocytose so wirksamen Eingriffe irgend welche Veränderung erleidet.

In bezug auf die Versuchsergebnisse selbst befinden wir uns also im allgemeinen in Uebereinstimmung mit Löwit. Wir haben, um die in diesem Kapitel mitgetheilten Resultate kurz zusammenfassen, gefunden, dass eine Hypoleukocytose eintritt einmal in Folge einer längere Zeit wirkenden Abkühlung, zweitens in Folge eines plötzlichen Shocks, und dass beide Arten von einer nachträglichen geringgradigen Hyperleukocytose gefolgt sind. Am Schlusse unserer Arbeit werden wir erörtern, wie wir uns diese Erscheinungen deuten, und die Einflüsse prüfen, welche dabei eine Rolle spielen, und schliesslich untersuchen, ob diese Erscheinungen sich nach Löwit durch einen Zerfall und mangelhafte Zufuhr von weissen Blutkörperchen aus den die Blutzellen bildenden Organen erklären lassen.

Einwirkung der Injectionen von Nucleinsäure, Proteinen etc. und Organextracten auf die Leukocytose.

Veranlasst durch einen Fall von Myxödem, welcher auf der I. medicinischen Klinik mit dem Extract der Thyreoidea behandelt wurde,



kamen wir auf den Gedanken, auch die Extracte anderer Organe herzustellen und zunächst experimentell im normalen Thierkörper in Bezug auf ihre Wirkung zu prüfen. Die Art und Weise, wie wir diese Extracte herstellten, haben wir weiter oben geschildert, sie lehnt sich im Allgemeinen an die Vorschriften an, welche die englischen Forscher **Murray**, **Batter**, **Fox**, **Mackenzie**, ferner **Laache**, **Wichmann**, **Leichtenstern** angegeben haben.

Wir haben schon in unserer ersten Mittheilung die Resultate auseinandergesetzt, welche wir durch die Injectionen von Organextracten erreicht haben. Wir berichteten damals, dass wir im Stande waren, **durch Injection von Milz-, Thymus- und Knochenmark-Extract die Erscheinungen der Hypo- und Hyperleukocytose zu erzeugen, wogegen uns dies mit den Extracten der Thyreoidea, der Leber, der Niere und der Pankreasdrüse nicht gelang.** Wir wollen im Folgenden eine Reihe solcher Versuche mit Zahlen ausführen.

I. Subcutane Injectionen von Leber-, Nieren-, Thyreoidea- und Pankreas-Extracten.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocytenanzahl*).	Allgemeine Bemerkungen.
		10. Juni.		
9.		9.30 Vorm.	10400	
	Injection von 5 ccm Leber-Extract subcutan unter die Bauchhaut.	9.40 „	Inj.	
		12.30 Nachm.	9800	
		4.55 „	9400	
		7.20 „	9400	
		11. Juni.	10600	Gesammtdauer der Beobachtung 33 Stunden: Keine Veränderung der L.
		8.40 Vorm.	10200	
		6.20 Nachm.	9800	
		17. Mai.		
10.		10.20 Vorm.	11600	
	Injection von $6\frac{1}{2}$ ccm Leber-Extract subcutan in's Abdomen.	10.25 „	Inj.	
		12.40 Nachm.	11000	
		3.20 „	11800	
		7.20 „	11000	
		18. Mai.		
		8.20 Vorm.	10600	
		12.45 Nachm.	11000	
		5.30 „	11400	Gesammtdauer der Beobachtung 48 Stunden: Keine Veränderung der L.
		19. Mai.		
		10.00 Vorm.	11200	

*) Die folgenden Zahlen beziehen sich stets auf Zählungen aus dem Blute der Ohrvene.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		15. Mai.		
11.		8.50 Vorm.	9800	
	Injection von 4 ccm	9.00 „	Inj.	
	Nieren-Extract subcutan	12.20 Nachm.	8800	
	in die Bauchhaut.	3.10 „	8600	
		6.05 „	8800	
		7.10 „	9200	
		16. Mai.		
		10.20 Vorm.	9000	
		1.55 Nachm.	8800	
		6.40 „	8600	Gesammtdauer der Beob-
		17. Mai.		achtung 48 Stunden: Keine
		9.05 Vorm.	9200	Veränderung der L.
		3. Juli.		
12.		9.45 Vorm.	12200	
	Injection von $5^1/_2$ ccm	10.00 „	Inj.	
	Nieren-Extract subcutan	12.20 Nachm.	11200	
	in die Bauchhaut.	2.10 „	11800	
		4.15 „	11400	
		6.45 „	11800	
		4. Juli.		
		8.15 Vorm.	12600	Gesammtdauer der Beob-
		2.10 Nachm.	12000	achtung 33 Stunden: Keine
		7.05 „	12400	Veränderung.
		1. Juni.		
13.		10.00 Vorm.	6900	
	Injection von 2 ccm	10.15 „	Inj.	
	Nieren-Extract subcutan	2.45 Nachm.	7000	
	in die Bauchhaut.	6.30 „	7800	Gesammtdauer der Beob-
		2. Juni.		achtung 23 Stunden: Keine
		9.00 Vorm.	6700	Veränderung.
		5. Juni.		
14.		10.15 Vorm.	11400	
	Injection von $7^1/_2$ ccm	10.30 „	Inj.	
	Pancreas-Extract sub-	1.05 Nachm.	11000	
	cutan in die Bauchhaut.	2.55 „	11800	
		5.45 „	11000	
		7.30 „	11200	
		6. Juni.		
		8.40 Nachm.	11800	Gesammtdauer der Beob-
		1.30 „	11200	achtung 32 Stunden: Keine
		6.25 „	11200	Veränderung.
		9. Juni.		
15.		9.15 Vorm.	10400	
	Injection von 8 ccm	9.25 „	Inj.	
	Pancreas-Extract sub-	12.10 Nachm.	10000	
	cutan in die Bauchhaut.	3.00 „	10600	
		6.05 „	10000	
		10. Juni.		
		10.10 Vorm.	10800	
		4.30 Nachm.	10200	Gesammtdauer der Beob-
		11. Juni.		achtung 50 Stunden: Keine
		11.05 Vorm.	10600	Veränderung.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		14. Juni.		
16.		10.00 Vorm.	13200	
	Injection von 8 ccm Pancreas-Extract subcutan in die Bauchhaut.	10.20 „	Inj.	
		1.55 Nachm.	13800	
		4.40 „	12800	
		7.05 „	13200	
		15. Juni.		
		9.05 Vorm.	13000	
		1.15 Nachm.	13600	Gesammtdauer der Beobachtung 49 Stunden: Keine Veränderung.
		16. Juni.		
		11.10 Vorm.	13200	
		4. April.		
17.		10.05 Vorm.	10400	Das Tyreoideaextract wurde aus der Simon'schen Apotheke (Berlin) direct fertig bezogen.
	Injection von 2 ccm Thyreoidea-Extract subcutan in die Bauchhaut.	10.15 „	Inj.	
		12.10 Nachm.	10000	
		5.15 „	10800	
		5. April.		Gesammtdauer der Beobachtung 24 Stunden: Keine Veränderung.
		10.20 Vorm.	10400	
		18. April.		
18.		9.30 Vorm.	9400	
	Injection von 3 ccm Thyreoidea-Extract subcutan in die Bauchhaut.	9.50 „	Inj.	
		2.05 Nachm.	9600	
		6.20 „	8800	
		19. April.		
		11.05 Vorm.	9400	Gesammtdauer der Beobachtung 48 Stunden: Keine Veränderung.
		20. April.		
		10.20 Vorm.	9000	
		27. April.		
19.		10.20 Vorm.	10200	
	Injection von 4 ccm Thyreoidea-Extract subcutan in die Bauchhaut.	10.35 „	Inj.	
		1.05 Nachm.	9800	
		4.10 „	10400	
		6.45 „	10000	
		28. April.		
		9.30 Vorm.	9600	
		5.20 Nachm.	10200	Gesammtdauer der Beobachtung 48 Stunden: Keine Veränderung.
		29. April.		
		11.05 Vorm.	10400	

II. Subcutane Injection von Milz-, Thymus-, Knochenmark-Extract.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
20.		10. April.		
		9.45 Vorm.	8200	
	Injection von 2 ccm Milz-Extract subcutan in die Bauchhaut.	10.00 „	Inj.	
		1.00 Nachm.	4000 !	
		4.15 „	12400	
		7.20 „	18200 !	
		11. April.		
		9.20 Vorm.	16700	
		1.35 Nachm.	17200	Zuerst trat Hypo-, dann Hyperleukocytose ein, nach 48 Stunden wieder normale Zahl der L.
		6.15 „	10800	
		12. April.		
		10.05 Vorm.	8800	



No.	Injection.	Tageszeit.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		1. Mai.		
21.		8.20 Vorm.	9500	
	Injection von 1½ ccm Milz-Extract subcutan in die Bauchhaut.	9.05 „	Inj.	
		12.00 „	7200 !	
		5.30 Nachm.	29000 !	
		2. Mai.		
		8.45 Vorm.	18200	
		1.30 Nachm.	16800	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose (bis auf das Dreifache), nach 49 Stunden annähernd normale Zahl der L.
		6.45 „	12300	
		3. Mai.		
		10.15 Vorm.	10400	
		3.20 Nachm.	9000	
		9. Mai.		
22.		9.45 Vorm.	10400	
	Injection von 8 ccm[1]) Milz-Extract subcutan in die Bauchhaut.	10.00 „	Inj.	
		1.15 Nachm.	3600 !	
		8.20 „	31800 !	
		10. Mai.		Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose (bis auf das Dreifache); nach 47 Stunden noch immer Hyperleukocytose.
		10.10 Vorm.	29600	
		6.30 Nachm.	23400	
		11. Mai.		
		8.45 Vorm.	26000	
		26. Mai.		
23.		9.20 Vorm.	8600	
	Injection von 6 ccm Milz-Extract subcutan in die Bauchhaut.	9.30 „	Inj.	
		1.40 Nachm.	2600 !	
		4.25 „	12300	
		7.20 „	23800 !	
		27. Mai.		
		10.10 Vorm.	17400	
		4.30 Nachm.	12000	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose, nach 48 Stunden normale Zahl der L.
		28. Mai.		
		9.30 Vorm.	9300	
		30. Mai.		
24.		9.35 Vorm.	10200	
	Injection von 5½ ccm Milz-Extract subcutan in die Bauchhaut.	9.50 „	Inj.	
		11.50 „	8400	
		12.50 Nachm.	5000	
		2.10 „	4200 !	
		4.35 „	9100	
		5.55 „	13600	
		7.05 „	21600 !	
		31. Mai.		
		10.05 Vorm.	20400	
		12.55 Nachm.	17800	
		5.30 „	11000	
		1. Juni.		Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose; nach 31½ Stunden normale Zahl der L.
		8.50 Vorm.	10200	
		4.35 Nachm.	11200	

1) Bei der Injection des 8. ccm bekommt das Thier Collaps, Krämpfe; erholt sich aber bald darauf, nachdem es gerieben und in warme Tücher gehüllt. Wahrscheinlich war bei der Injection eine kleine Vene getroffen, und traf hier derselbe Fall ein, den Murray nach zu schneller Injetion von Thyreoideaextract beim Menschen beobachtet hat.



No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		17. Juni.		
25.		8.55 Vorm.	8800	
	Injection von $6^{1}/_{2}$ ccm	9.10 „	Inj.	
	Milz-Extract subcutan	12.30 Nachm.	4700	
	in die Bauchhaut.	2.50 „	3600 !	
		6.10 „	14200	Zuerst Hypo-, dann Hyper-
		7.35 „	19800	leukocytose, die nach $24^{3}/_{4}$
		18. Juni.		Stunden noch etwas stärker
		9.55 Vorm.	21400 !	ist als am Tage vorher.
		12. Mai.		
26.		11.40 Vorm.	9000	
	Injection von 4 ccm	11.55 „	Inj.	
	Knochenmark-Extract	3.40 Nachm.	8400	
	subcutan i. d. Bauchhaut.	7.15 „	19200 !	
		13. Mai.		
		8.10 Vorm.	12800	
		2.30 Nachm.	8600	
		14. Mai.		Hyperleukocytose, nach $26^{1}/_{2}$
		10.15 Vorm.	9300	Stunden normale Zahl der L.
		24. Mai.		
27.		9.20 Vorm.	8900	
	Injection von $2^{1}/_{2}$ ccm	9.30 „	Inj.	
	Knochenmark-Extract	12.15 Nachm.	7600 !	
	subcutan i. d. Bauchhaut.	4.05 „	14600 !	Zuerst geringe Hypo-, dann
		25. Mai.		mässige Hyperleukocytose;
		8.25 Vorm.	11000	nach 28 Stunden normale
		1.35 Nachm.	9200	Zahl der L.
		15. Juni.		
28.		9.20 Vorm.	10400	
	Injection von 6 ccm	9.35 „	Inj.	
	Knochenmark-Extract	12.10 Nachm.	6200 !	
	subcutan i. d. Bauchhaut.	2.30 „	8600	
		5.45 „	17500	
		7.10 „	20400 !	
		16. Juni.		
		9.40 Vorm.	18400	
		1.35 Nachm.	12600	Zuerst Hypo-, dann Hyper-
		17. Juni.		leukocytose; nach 47 Stun-
		8.20 Vorm.	10000	den normale Zahl der L.
		31. Juli.		
29.		10.25 Vorm.	9200	
	Injection von $6^{1}/_{2}$ ccm	10.35 „	Inj.	
	Knochenmark-Extract	1.15 Nachm.	4800 !	
		5.20 „	13500	Zuerst Hypo-, dann Hyper-
		7.55 „	21800 !	leukocytose (um mehr als
		1. August.	17600	dasDoppelte); nach 28 Stun-
		9.30 Vorm.		den noch nicht normale
		2.25 Nachm.	12200	Zahl der L.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		19. Mai.		
30.		10.05 Vorm.	7100	
	Injection von 2 ccm Thymus-Extract subcutan in die Bauchhaut.	10.20 „	Inj.	
		3.50 Nachm.	16400 !	
		6.30 „	15800	
		20. Mai.		
		12.20 Nachm.	7000 !	Hyperleukocytose: nach 26 Stunden normale Zahl der L.
		7. Juni.		
31.		11.20 Vorm.	8000	
	Injection von 5 ccm Thymus-Extract subcutan in die Bauchhaut.	11.55 „	Inj.	
		6.50 Nachm.	17000	
		8.10 „	19800 !	
		8. Juni.		
		7.15 Vorm.	9200	Hyperleukocytose: nach $19\frac{1}{4}$ Stunden normale Zahl der L.
		12. Juni.		
32.		9.10 Vorm.	9800	
	Injection von 6 ccm Thymus-Extract subcutan in die Bauchhaut.	9.30 „	Inj.	
		12.15 Nachm.	7800 !	
		4.30 „	14600	
		7.10 „	20200 !	
		13. Juni.		
		8.15 Vorm.	12600	
		12.45 Nachm.	9400	
		14. Juni.		
		9.25 Vorm.	10200	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose; nach 27 Stunden normale Zahl der L.
		27. Juli.		
33.		9.55 Vorm.	9200	
	Injection von 6 ccm Thymus-Extract subcutan in die Bauchhaut.	10.05 „	Inj.	
		1.35 Nachm.	5600 !	
		4.20 „	14800	
		7.45 „	20300 !	
		28. Juli.		
		9.35 Vorm.	12800	
		4.40 Nachm.	9600	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose; nach $30\frac{1}{2}$ Stunden normale Zahl der L.

III. Subcutane Injection anderer Substanzen.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		10. Septbr.		
34.		9.20 Vorm.	10400	
	Injection von 1 g Hemialbumose in 8 ccm Aq. dest. gelöst subcutan in die Bauchhaut.	9.35 „	Inj.	
		12.30 Nachm.	6800	
		1.45 „	4500 !	
		4.25 „	13200	
		7.10 „	21600 !	
		11. Septbr.		
		9.30 Vorm.	18600	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose; (auf etwas mehr als das Doppelte).



No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		27. Decbr.		
35.	Injection von 1 g Hemialbumose in 10 ccm Aq. dest. gelöst subcutan in die Bauchhaut.	9.10 Vorm.	8800	
		9.20 „	Inj.	
		12.55 Nachm.	4200 !	
		6.10 „	17300	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose (auf das $2^1/_2$ fache; nach $32^1/_4$ Stunden fast die normale Zahl der L.
		28. Decbr.		
		10.15 Vorm.	20800 !	
		5.35 Nachm.	10200	
		15. Decbr.		
36.	Injection von 0,2 g Nucleinsäure, in 3,2 ccm Aqua dest. gelöst, intraperitoneal.	1.50 Nachm.	9800	
		2.00 „	Inj.	
		6.15 „	11200	
		16. Decbr.		
		9.00 Vorm.	19600 !	Hyperleukocytose (auf das Doppelte): nach 46 Stunden normale Zahl der L.
		17. Decbr.		
		12.10 Nachm.	8600	Thier munter und gesund.
		15. Decbr.		
37.	Injection von 0,4 g Nucleinsäure, in 6,4 ccm Aqua dest. gelöst, intraperitoneal.	2.30 Nachm.	10400	
		2.40 „	Inj.	
		6.00 „	6600 !	Thier macht einen kranken Eindruck.
		16. Decbr.		
		9.30 Vorm.	10400	Thier noch immer krank.
		6.30 Nachm.	21200 !	Dies Thier, welches die doppelte Dosis wie das vorige erhalten, zeigt nach 4 Stunden den ausgesprochene Hypo- und erst nach 28 Stunden Hyperleukocytose, nach 64 Stunden normale Zahl.
		17. Decbr.		
		12.10 Nachm.	17800	
		18. Decbr.		
		9.30 Vorm.	9300	
		15. Decbr.		
38.	Injection von 0,5 g Nucleinsäure, in 8.0 ccm Aqua dest. gelöst, intraperitoneal.	2.45 Nachm.	10800	
		2.55 „	Inj.	
		6.50 „	8800	Thier ganz apathisch anscheinend krank.
		16. Decbr.		
		9.50 Vorm.	5600 !	
		5.35 Nachm.	6200 !	Noch nach $26^1/_2$ Stunden Hypo-, erst nach ca. 70 Stunden mässige Hyperleukocytose.
		17. Decbr.		
		11.40 Vorm.	10200	
		18. Decbr.		
		12.45 Nachm.	18400	Thier etwas munterer, doch noch immer krank.
		20. Decbr.		
		Morgens.	—	Thier todt; Section ergiebt starke Milzanschwellung.
		14. April.		
39.	Injection von 1 ccm wässeriger Aufschwemmung von Staphylococcus aureus intraperitoneal.	9.40 Vorm.	10400	
		10.00 „	Inj.	
		1.20 Nachm.	4300 !	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose; nach 48 Stunden normale Zahl der L. Die Injectionszelle ist stark geschwollen.
		6.35 „	19800	
		15. April.		
		9.10 Vorm.	24600 !	
		4.30 Nachm.	13500	
		16. April.		
		10.20 Vorm.	11000	



No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Leukocyten-anzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		20. April.		
40.		8.55 Vorm.	8600	
	Injection von 1,5 ccm derselben Aufschwemmung intraperitoneal.	9.15 „	Inj.	
		12.05 Nachm.	3200 !	
		6.40 „	10800	
		21. April.		
		9.10 Vorm.	27400 !	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose (auf mehr als dasDreifache); nach 49 Stunden noch nicht ganz die Anfangszahl der L.
		1.40 Nachm.	21800	
		7.35 „	16800	
		22. April.		
		10.25 Vorm.	10200	
		2. April.		
41.		10.10 Vorm.	9600	
	Injection von 1 ccm Aufschwemmung einer ca. 8 Tage alten Cultur von Bac. pyocaneus intraperitoneal.	10.30 „	Inj.	Zuerst Hypo-, dann Hyperleukocytose; nach 48½ Stunden normale Zahl der L.
		1.10 Nachm.	4000 !	
		5.55 „	10200	
		8. April.		
		8.35 Vorm.	23800 !	Thier sehr matt, etwas Schwellung.
		4.20 Nachm.	17600	
		9. April.		
		11.10 Vorm.	9200	
		7. April.		
42.		9.25 Vorm.	10200	Noch nach 6½ Stunde Hypoleukocytose.
	Injection von 2 ccm derselben Aufschwemmung intraperitoneal.	9.45 „	Inj.	
		12.30 Nachm.	3600 !	Thier ganz apathisch.
		4.10 „	4100	
		7.05 „	Tod.	Thier todt; bei der Section starke Schwellung des Peritoneums, Milz vergrössert.

Aus diesen Versuchen geht also deutlich hervor, dass man im Stande ist, durch eine Reihe von Substanzen die Erscheinungen der Hypo- und Hyperleukocytose im Thierorganismus hervorzurufen; die Ergebnisse der unter III. angeführten Versuche stimmen im Allgemeinen mit denen überein, welche v. Samson-Himmelstjerna (17), Groth (18), Löwit, Buchner, Römer, Rieder, v. Limbeck, Massart (13), Everard (13), Demoor (13), Wérigo (14), Müller (15), Michelson (16) nach Injection analoger Substanzen erzielt haben.

Ferner aber ist aus den unter I. und II. angeführten Versuchen ersichtlich, in welcher Weise die aus Organen hergestellten Carbolsäure-glycerinextracte auf die Leukocytose einwirken: dass nämlich die Extracte der Milz, der Thymusdrüse und des Knochenmarks einen wesentlichen Einfluss darauf ausüben, dass dagegen die der Niere, Leber,



Thyroidea und des Pancreas dies nicht vermögen. In unserer ersten Mittheilung hatten wir dies schon festgestellt; doch bedarf ein Punkt noch der Richtigstellung, indem wir damals erwähnt hatten, dass wir die der Hyperleukocytose vorangehende Erscheinung der Hypoleukocytose nur nach Injection von Milzextract beobachten konnten. Durch später angestellte Versuche (s. No. 27, 28, 29, 33) hat sich herausgestellt, dass auch das Knochenmark und Thymusextract dies Phänomen veranlassen. Wahrscheinlich war uns dasselbe bei unseren ersten Beobachtungen nur entgangen, was damit zusammenhängen mag, dass überhaupt die letztgenannten beiden Extracte entschieden eine weniger intensive Wirkung auf die Leukocytose ausüben als das Milzextract. Dies kommt in der That den wirksamsten andern Substanzen gleich. Wir wollen bei dieser Gelegenheit, um jeden etwaigen Prioritätsstreit zu vermeiden, von vornherein hervorheben, dass schon im Jahre 1891 Horbaczewski (19, 20) die Erscheinung der relativen Hyperleukocytose nach Fütterung mit Nuclein von Milzpulpa feststellte. Doch sind wir an die Untersuchung der Wirkungsweise von Organextracten auf die Leukocytose herangegangen, ohne Kenntniss von diesen Beobachtungen zu haben. Horbaczewski kam es bei seinen Untersuchungen im Wesentlichen darauf an, den Zusammenhang zwischen der Ausscheidung von Xanthinbasen und der Hyperleukocytose, nicht das Wesen dieser letzteren selbst festzustellen; so dass also die Gesichtspunkte, unter denen wir unsere Untersuchungen anstellten, von den seinen ganz verschieden sind. Der zweitunterzeichnete (21) ist jetzt damit beschäftigt, auch diesen Zusammenhang zu studiren, und hat eine diesbezügliche kurze Mittheilung darüber in der Deutschen Medicinischen Wochenschrift kürzlich gemacht.

Wie wir uns die Wirkungsweise der verschiedenen Substanzen auf die Leukocytose und speciell die Verschiedenheit der einzelnen Organextracte erklären, wird am Ende der Arbeit besprochen werden.

Wir kommen nunmehr zu einer neuen Reihe von Untersuchungen, welche zu dem Zwecke ausgeführt wurden, die Schulz'sche Auffassung vom Wesen der Leukocytose zu prüfen.

Kritik der Schulz'schen Theorie.

In der Einleitung hatten wir schon die von Schulz aufgestellte Theorie erwähnt. Wir halten eine eingehendere Kritik an dieser Stelle für erforderlich und müssen zu diesem Zweck zunächst einige seiner Versuchsergebnisse besprechen.



Auf S. 274 seiner Arbeit theilt Schulz mit, dass er an einem Hunde gleichsam eine Controloperation unternahm; um zu constatiren, ob die nach Milzexstirpation vermehrt gefundene Anzahl von Leukocyten auf die Exstirpation als solche oder nur auf die Operationswunde zu schieben sei, machte er an einem gesunden jungen Hunde eine 4 cm lange Bauchwunde in der Linea alba bis durchs Peritoneum, ohne die Milz zu exstirpiren, vernähte sofort darauf die einzelnen Schichten und fand die Wunde im Verlaufe von 4 Tagen aseptisch geheilt. Schulz constatirte nun während dieser 4 Tage eine ganz enorme Hyperleukocytose (z. B. $22^1/_2$ Stunden nach der Operation 54300, d. h. eine Zunahme von 370 pCt.); und ferner, dass diese Hyperleukocytose schon unmittelbar nach der Operation eintrat, indem er eine halbe Stunde danach eine Zunahme von 62, und weitere $4^1/_2$ Stunden danach von 234 pCt. ermittelte.

Diese Resultate sind sehr überraschend, um so mehr, als sie allen bisher gemachten Beobachtungen geradezu widersprechen. Was zunächst die Zunahme unmittelbar nach der Operation betrifft, so kann dieselbe nicht als eine posthämorrhagische gedeutet werden, da das Thier schwerlich viel Blut verloren haben dürfte. Andererseits erwähnt Schulz nicht, dass er während der Operation besondere Vorsichtsmassregeln zur Erwärmung des doch sicherlich aufgespannten Thieres getroffen hätte; es wäre demnach unmittelbar nach der Operation gerade das Gegentheil zu erwarten gewesen, nämlich, eine Hypoleukocytose durch Abkühlung und Fesselung, die Löwit'sche Leukopenie, welche wir oben ausführlich besprochen haben. Gesetzt den Fall aber, dass Schulz wirklich auf geeignete Weise dafür Sorge getragen hätte, dass eine Abkühlung nicht erfolgte, so ist immerhin sein Versuchsergebniss noch den unsrigen widersprechend; denn wir haben bei Vermeidung dieser Abkühlung niemals eine durch die Operationswunde allein bedingte Hyperleukocytose constatiren können. Fernerhin ist in diesem Schulz-schen Versuche die noch 23 Stunden nach der Operation gefundene Zahl von 54300 Leukocyten höchst auffällig, eine Zahl, die im Allgemeinen nur durch die stärksten Injectionen erreicht wird, um so mehr als Schulz selbst ausdrücklich angiebt, dass bei seinem Versuche, durch Beibringung einer Wunde eine Hyperleukocytose zu erzielen, kein Zeichen von Peritonitis während des Wundverlaufs eintrat. Das Resultat dieser Beobachtung ist mit zahlreichen anderen nicht in Einklang zu bringen; so spricht dagegen zunächst der von Schulz selbst angeführte Versuch Tarchanoff's, welcher keine Hyperleukocytose constatiren konnte, wenn er einem Hunde nur eine Bauchwunde beibrachte und diese sogleich wieder schloss; ferner unsere oben beschriebenen Versuche,



in denen wir zeigten, dass, wenn man einem Thiere Jugular- und Femoralvene freilegt, die Wunden nach 2—3 Stunden schliesst und während dieser Zeit eine durch Abkühlung entstehende Hypoleukocytose vermeidet, späterhin keine Hyperleukocytose eintritt. Endlich kommen die Versuche von Emelianow (22) hier in Betracht, der zu ähnlichen Resultaten, wie wir, gelangte.

Was nun weiterhin die von Schulz bei entmilzten Thieren gefundenen Zahlenwerthe anbelangt, so widersprechen auch diese den bisher gemachten Angaben. Er constatirte eine Hyperleukocytose nach Milzexstirpation bei einem Hunde nur während der ersten 6 Tage, bei einem Kaninchen während der ersten 10 Tage nach der Operation. Dagegen findet man in allen experimentellen Untersuchungen, die bisher über diesen Gegenstand veröffentlicht sind, dass die Zunahme der weissen Blutkörperchen nach einer Milzexstirpation mindesten $1^1/_2$—2 Monate anhält; so berichtet Zesas (23), dass er im Blute von Kaninchen 4 Wochen nach der Milzexstirpation eine bedeutende Vermehrung der Leukocyten, hauptsächlich der grossen, fand. Péan constatirt eine Hyperleukocytose einmal einige Wochen, in einem zweiten Falle noch $3^1/_2$ Monate nach der Operation. Auch Credé (24) kommt auf Grund seiner Befunde zu dem Ergebniss, dass die Milzexstirpation für mehrere Wochen eine Hyperleukocytose veranlasst.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass die Hyperleukocytose nach Milzexstirpation weit längere Zeit dauerte als in den Schulz'schen Fällen und wohl kaum einem Wundreiz zuzuschreiben ist. Schulz sieht diesen als Hauptmoment für das Zustandekommen des Phänomens an, wundert sich aber gleichzeitig darüber, dass dasselbe überhaupt eintrete, da doch eins der blutbereitenden Organe ausgeschaltet sei.

Nunmehr kommen wir zu dem Hauptpunkt der Schulz'schen Arbeit, zu der von ihm aufgestellten Behauptung, dass die bei der Hypo- und Hyperleukocytose gefundenen Zahlendifferenzen nur auf einer verschiedenen Vertheilung der Leukocyten im Gefässsystem beruhen. Er gründete diese Theorie auf die Ergebnisse gewisser experimenteller Beobachtungen, bei welchen er durch Injection von Bacterienproteinen und Bacterienculturen eine Hypo- und Hyperleukocytose hervorrief und zu dem Resultat gelangte, dass, wenn die erstere in den peripherischen Gefässen vorhanden sei, letztere in den centralen herrsche und umgekehrt. Führen wir hier einige von Schulz angegebene Zahlen an.

(Siehe die Tabelle auf S. 398.)

Zunächst geben hier einige Einzelheiten zu kritischen Bemerkungen Anlass. So ist der Versuch 20 wohl nicht als ein an einem normalen



	Normale Thiere.						Injicirte Thiere.				
	Getödtet.										
	19.	20.	21.	22.	23.	24.	52.	53.	54.	55.	56.
R. Ohrvene . . .	11950	19750	9900	{ 8800	{ 11600	9250	66900	5600	79900	74400	58800
L. Ohrvene . . .	.	.	.	{ 8900	{ 10550	.	.	3300	.	11900	.
Magenvene	.	13900	.	.	.	.	.	21000	.	.	.
Milzvene	.	36400	.	{ 11600 { 28000	{ 13300 { 15600	.	.	.	8800	.	.
V. mesent. sup. .	17200	.	.	3400	{ 9300	.	15000	.	.	.	.
V. mesent. inf. .	.	.	.	.	{ 15100	.	.	.	.	.	.
V. portae	.	49800	18400	.	.	9400	46100	27300	10100	.	52700
V. hepatica . . .	.	21800	14500	.	.	7600	23500	18800	22200	.	34300
V. subcl. sinistra	.	18900	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Aorta abdom. . .	.	13100	.	5000	12500	1900	.	.	8600	.	.
V. femoralis . . .	.	.	13400	.	.	.	.	6400	.	.	.
Milzarterie	.	.	.	3400	.	.	.	.	.	.	.
V. cava inf. . . .	7200	.	23100	5800	.	.	15900	26600	.	.	7700
Ventr. dexter . .	.	.	3600	.	.	.	.	.	.	.	.
Ventr. sinister . .	.	.	7400	.	.	.	9800	3500	4900	.	.
Kleine Darmart. .	.	.	.	.	.	7200	.	.	.	.	.
Kleine Darmvene	.	.	.	.	.	{ 7100 { 8500	.	.	.	.	.
V. jug. sin. . . .	.	.	.	.	.	.	6900	.	.	.	.
V. cava sup. . . .	.	.	.	.	.	.	16000	.	.	.	.
V. renalis	.	.	.	.	.	.	.	20100	.	.	.
Art. carotis . . .	.	.	.	.	.	.	.	.	9400	.	.
Dickdarmvene . .	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	30300

Thiere angestellter zu betrachten, da eine Leukocytose von fast 20000 den bisherigen Angaben gemäss als pathologisch aufgefasst werden muss. Im Versuch 22 ist es auffallend, wie bei zwei verschiedenen Zählungen aus derselben Vene (Milzvene), die doch jedenfalls gleichzeitig angestellt wurden, einmal 11600, das andere Mal mehr als das Doppelte, 28000 gefunden werden konnte. Wenn wir ferner zunächst die Versuche 19—24 untereinander vergleichen, so fällt es sofort auf, dass in den ersten beiden die Verschiedenheiten der Leukocytose in den Gefässen weit grössere sind als in den Versuchen 22—24, wobei wir, ohne vorläufig darauf näher einzugehen, bemerken, dass die Thiere 19 und 20 vor Beginn der Zählungen durch einen Schlag in's Genick getödtet waren. Ferner wird bei der Gegenüberstellung der einzelnen Versuche klar, wie sehr die Resultate untereinander differiren. Einmal findet Schulz z. B. in der Vena portae $2^1/_2$ mal mehr Leukocyten als in der Ohrvene (Vers. 20), das andere Mal kaum doppelt so viel (Vers. 21), ein drittes Mal die gleiche Anzahl in beiden Venen (Vers. 24); oder in der



Vena cava inferior einmal $^2/_3$ des Leukocytengehaltes der Ohrvene (Versuch 19), bei einem anderen Versuche (21) ist das Verhältniss 9900 : 23100, bei einem dritten 8800 : 5800. Kurz, es sind in den Versuchen 19—24 kaum zwei Zahlen, die, relativ genommen, mit einander übereinstimmen.

Noch deutlicher tritt dies in den Versuchen 52—56 hervor. Zunächst sind auch hier wieder einzelne Zahlen kaum zu deuten. So im Versuche 54 die Zahl 79900, welche Schulz in der Ohrvene fand, während er $1^1/_4$ Stunde vorher noch 6900 (gegen 8600 im Anfang) zählte. Ein solcher rapider Wechsel von Hypo- in Hyperleukocytose ist unserem Wissen nach bisher noch nie beobachtet worden. Im Versuche 55 findet Schulz in der linken Ohrvene, in welche er 2,0 sterilisirter Cultur von Streptococcus pyogenes injicirt hatte, 2 Stunden nach dieser Injection 14600, während zu derselben Zeit in der rechten Ohrvene, in deren Nähe etwas von der Injectionsflüssigkeit in Folge eines misslungenen Injectionsstiches unter die Haut gerathen war, 71800 Leukocyten vorhanden sind; 2 Stunden später dasselbe Verhältniss: links 11900, rechts 74400. Auch in diesen Versuchen stimmen die einzelnen Zahlen nicht überein; so ist einmal (Vers. 52), während der in der Ohrvene constatirten Hyperleukocytose in der Vena portae nur der 3. Theil der darin gefundenen Leukocyten vorhanden, ein anderes Mal fast die gleiche Zahl (Vers. 56), ein drittes Mal der 8. Theil (Vers. 54). Besonders hervorheben müssen wir aber auch hier wieder, dass die Zählungen der Leukocyten in den verschiedenen Gefässen fast bei sämmtlichen Thieren erst vorgenommen wurden, nachdem dieselben vorher getödtet waren.

Wenn wir nun all die angeführten Versuche untereinander vergleichen, so sind zwei Dinge am meisten auffallend: erstens die so grossen Differenzen der Leukocytose in den verschiedenen Gefässen desselben Thieres, dann aber vor allem der Umstand, dass bei den Thieren, bei welchen eine enorme Hyperleukocytose in der Ohrvene constatirt wurde, sich dieselbe in den anderen Gefässen kaum fand, wogegen das Thier, das in der Ohrvene eine deutliche Hyperleukocytose erkennen liess, in allen anderen Gefässen eher eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen hatte. Auf diese Resultate hin hat Schulz seine Theorie über das Wesen der Leukocytose aufgebaut. Dieselbe erschien uns aber wenig wahrscheinlich, einmal weil wir bei genauerer Durchsicht seiner Versuche zuviel Widersprüche und nicht zu deutende Ergebnisse darin gefunden hatten, andererseits aber auch, weil wir bei Durchsicht der Literatur über die Leukocytose derartige Angaben sonst nicht gefunden hatten. Nur Römer und im Anschluss daran Rieder haben beobachtet, dass das Blut um so reicher an Leukocyten sei, je weiter



peripherwärts man dasselbe untersuche; doch hatten sie daraufhin keineswegs eine der Schulz'schen Auffassung analoge Theorie aufgestellt. Um uns über die Beobachtungen von Schulz ein eigenes Urtheil zu bdilen, haben wir seine Versuche wiederholt. Wir untersuchten die verschiedensten Gefässe sowohl bei ganz normalen als bei injicirten Kaninchen und zwar in den einzelnen Stadien der Hypo- und Hyperleukocytose. Doch beachteten wir dabei mehrere Vorsichtsmassregeln, welche Schulz anscheinend ausser Acht gelassen hat, wodurch er wohl zu den von den unseren so abweichenden Resultaten gekommen ist; einmal sorgten wir in der oben beschriebenen Weise dafür, dass die Thiere sich während der Dauer des Versuchs nicht abkühlten, dann aber — und dies ist, wie aus dem Folgenden ersichtlich ist, von grösster Wichtigkeit — tödteten wir niemals vorher das Versuchsthier, sondern untersuchten am lebenden die Gefässe. Daher mussten wir uns gewöhnlich darauf beschränken, weniger Gefässe zu zählen als Schulz, um zu richtigen Resultaten zu gelangen; wir halten auch diese Vorsicht für erforderlich, da bei der Durchzählung von so vielen Gefässen, wie Schulz dies gethan, unbedingt das betreffende Thier viel Blut verlieren muss und dadurch wieder das Versuchsergebniss beeinträchtigt wird.

A. Zählungen im Stadium der Hyperleukocytose.

No.	Injection.	Tageszeit.	Ort der Zählung.	Leukocyten-anzahl in 1 cmm.	Allgem. Bemerk.
		23. Juni.			
43.	Injection von 6 ccm Milzextract subcutan in die Bauchhaut.	3.00 Nachm.	Ohrvene.	7200	
		24. Juni.			
		9.00 Vorm.	do.	24000	
		2.30 Nachm.	do.	14500	
		2.40 „	Art. femor.	{ 7800 / 8400	
		2.50 „	do.	{ 7600 / 8800	
		3.00 „	do.	8400	
		3.05 „	Periphere Unterschenkelvene.	{ 13600 / 12800	
		3.10 „	V. femor.	10200	Thier bekommt Collaps, stirbt.
		3.40 „	Rechtes Herz.	19400	
			Linkes Herz.	64000 !	
		5. Juli.			
44.	Injection 3 ccm Milzextract subcutan in die Bauchhaut.	1.00 Nachm.	Ohrvene.	9400	
		6. Juli.			
		10.00 Vorm.	do.	17600	



No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Ort der Zählung.	Leukocytenanzahl in 1 cmm.	Allgem. Bemerk.
	Injection 3 ccm Milzextract subcutan in's Abdomen.	11.00 Vorm.			
		5.30 Nachm.	Ohrvene.	19200	—
		5.35 „	Periphere Unterschenkelvene.	17800	
		5.38 „	V. femor.	{10400 11000	
		5.43 „	Art. femor. l.	10600	
		5.47 „	Art. femor. r.	10200	
		5.52 „	V. cava inf.	{7800 8600	
		5.55 „	Aorta abdom.	{7600 6800	
		5.57 „	Ohrvene.	20400	
		6.02 „	R. Ventrikel.	8200	
		6.03 „	L. Ventrikel.	7400	
45.		10. Juli. 6.20 Nachm.	Ohrvene.	10200	—
	Injection 5 ccm Knochenmarkextract subcutan in die Bauchhaut.	6.25 „			
		11. Juli. 10.55 Vorm.	do.	21400	
		11.20 „	do.	20800	
		11.25 „	V. femor. l.	17600	
		11.27 „	V. femor. r.	17000	
		11.31 „	Art. femor.	16200	
		11.36 „	V. ing. ext. sin.	17800	
		11.40 „	Aorta abdom.	11600	
		11.43 „	Vena cava inf.	12800	
		11.44 „	Linker Ventrikel.	9800	
		11.45 „	Rechter Ventrikel.	10800	
46.	Injection 3,0 ccm Bac. pyocyaneus-protein subcutan in die Bauchhaut.	10. Juli. 6.40 Nachm.	Ohrvene.	10600	
		17. Juli. 10.55 Vorm.	do.	31600	
		11.20 „	V. femor.	25200	
		11.25 „	Art. femor.	23000	Thier stirbt.
		11.40 „	V. renalis.	18600	
		11.45 „	V. hepatica.	32000	Bemerkenswerth ist das colossale Ansteigen der Leukocytenzahl in der centralen Gefässen nach dem Tode (conf. Schulz).
		11.52 „	V. lienalis.	44600	
		11.54 „	V. cava inf.	25800	
		11.56 „	Rechter Ventrikel.	28600	
		11.57 „	Linker Ventrikel.	39400	

B. Zählungen im Stadium der Hypoleukocytose.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Ort der Zählung.	Leukocyten-anzahl in 1 cmm.	Allgem. Bemerk.
47.		29. Juni. 1.00 Nachm.	Ohrvene.	8200	—
	Injection 5 ccm Milz-extract subcutan in die Bauchhaut.	1.25 „			
		4.00 „	do.	5600 5200	
		4.05 „	Art. femor.	4200 3400	
		4.12 „	V. femor.	4800 4000	
		4.15 „	V. cava inf.	1800	
		4.17 „	Aorta abdom.	2200 2000	
		4.20 „	R. Ventrikel.	4600	
		4.21 „	L. Ventrikel.	2200	
48.		30. Juni. 2.00 Nachm.	Ohrvene.	10200	—
	Injection 3 ccm Milz-extract subcutan in die Bauchhaut.	2.05 „			
		1. Juli. 8.00 Vorm.	do.	23600	
	do.	12.30 Nachm.			
		4.00 „	do.	3400	
		4.10 „	Art. femor.	2600 2000	
		4.15 „	Vena femor.	2600 2200	
		4.18 „	Aorta abdom.	1800	
		4.21 „	Vena cava.	2200 2000	
		4.22 „	R. Ventrikel.	1600	
		4.24 „	L. Ventrikel.	2400	
49.	Injection 3,0 ccm Bac. pyocyaneus-protein subcutan in die Bauchhaut.	4. Juli. 10.00 Vorm.	Ohrvene.	9800	
		12.40 Nachm.	do.	3000	
		12.45 „	V. femor.	2000	
		12.50 „	Art. femor.	1600	
		12.54 „	V. lienalis.	8200 !	Bemerkenswerth die hohe Zahl in der V. lienalis.
		12.57 „	V. cava inf.	1400	
		12.59 „	Aorta abdom.	1600	
		1.03 „	R. Ventrikel.	1000	
		1.05 „	L. Ventrikel.	1400	

C. Controlzählungen an normalen Thieren.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min.	Ort der Zählung.	Leukocyten-anzahl in 1 cmm.	Allgem. Bemerk.
		27. Juni.			
50.	—	1.00 Nachm.	Ohrvene.	11000	—
		1.20 „	Periph. Unterschenkelvene.	10800	
		1.35 „	V. femor.	7800 6800	
		1.45 „	Ohrvene.	12200	
		1.50 „	Art. femor.	6200 6400	
		28. Juni.			
		10.10 Vorm.	Ohrvene.	12800	
		12. Juli.			
51.	—	11.40 Vorm.	Ohrvene.	10800	—
		11.45 „	Art. femor.	7000 6400	
		11.55 „	V. femor.	7400 7200	
		12.00 Nachm.	V. cava.	2800	
		12.04 „	Art. renalis.	3600 2800	
		12.06 „	L. Ventrikel.	3000 2800	
		12.09 „	R. Ventrikel.	2600	
		18. Juli.			
52.	—	12.10 Nachm.	Ohrvene.	7200	
		12.20 „	Art. femor.	4200	Tod.
		12.50 „	V. femor.	11000 !	
		12.55 „	V. hepatica.	56000 !	Bemerkenswerth
		1.05 „	V. renalis.	85000 !	ist das colossale
		1.10 „	L. Ventrikel.	12000 !	Ansteigen der
		1.12 „	R. Ventrikel.	29600 !	Leukocytanzahl in d. central. Gefässen nach d. Tode (cf. Schulz).

Der Uebersicht halber stellen wir in der umstehenden Tabelle unsere Ergebnisse in ähnlicher Weise zusammen, wie wir es oben mit den Schulz'schen gethan haben. Aus diesen Versuchsergebnissen können wir kurz folgende Sätze ableiten:

Die Vertheilung der weissen Blutkörperchen in der Blutbahn des Thierorganismus ist eine verschiedene, aber nach einem constanten Verhältniss geregelt, indem in allen Zuständen sowohl bei den normalen wie bei den artificiellen der Hypo- und Hyperleukocytose stets in den peripheren Gefässen eine grössere Anzahl von Leukocyten vorhanden ist als in den centralen. Es besteht zu derselben Zeit, zu der wir in den peripheren Gefässen die Vermehrung der weissen Blutkörperchen constatiren, eine dementsprechend hohe auch in den centralen. Und desgleichen findet man die Leukocyten bei artificieller Hypoleukocytose in der ganzen Blutbahn, in allen uns zur Zählung zugänglichen Gefässen vermindert. Nach unsern Versuchsergebnissen

	Normale Thiere.			Injicirte Thiere.						
				Hyperleukocytose.				Hypoleukocytose.		
R. Ohrvene . . .	I. 11100 II. 12200	10800	7200	14500	I. 19200 II. 20400	21400 20800	31600	5600 5200	3400	3000
L. Ohrvene . . .	III. 12800	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Peripher. Unterschenkelvene .	10800	.	.	13600	17800	.	.	.	.	.
R. V. femoralis .	7800 6800	7400 7200	.	10200	10400 11000	17000	25200	4800 4000	2600 2200	2000
R. Art. femoralis	6200 6400	7000 6400	4200	7800 8800	10200	16200	23000	3400 4200	2600 2000	1600
Art. renalis . . .	.	3600 2800	.	.	.	.	.	.	.	.
Vena cava inf. .	.	2800	.	.	7800 8600	12800	25800 !	1800	2280 2000	1400
Aorta abdom. . .	.	.	.	.	7600 6800	11600	.	2200 2000	1800	1600
Vena lienalis . .	.	.	.	.	.		44600 !	.	.	8200
R. Ventrikel . . .	.	2600	.	19400	8200	10800	28600 !	4600	1600	1000
L. Ventrikel . . .	.	3000 2800	.	64000 !	7400	9800	39400 !	2200	2400	1400
L. V. femoralis .	.	.	.	.	.	17600	.	.	.	.
L. Art. femoralis.	.	.	.	10600	.	.	.	.	.	.
V. jug. ext. sin. .	.	.	.	.	.	17800	.	.	.	.
V. renalis	.	.	.	.	.	.	18600 !	.	.	.
V. hepatica . . .	.	.	.	.	.	.	32000 !	.	.	.

müssen wir also entschieden die Schulz'sche Auffassung vom Wesen der Leukocytose zurückweisen; wir haben niemals wie er beobachten können, dass bei bestehender Hyperleukocytose in den peripherischen Gefässen eine dementsprechende Verminderung in den centralen zu constatiren sei, und vice versa, dass die in ersteren wahrzunehmende Hypoleukocytose durch eine in den letzteren herrschende Vermehrung der weissen Blutkörperchen ausgeglichen werde.

Es braucht hier nicht unsere Aufgabe zu sein, zu untersuchen, durch welche Umstände die Verschiedenheit unserer Versuchsergebnisse von den Schulz'schen herbeigeführt worden ist. Wir können dies um so weniger, als in der Schulz'schen Arbeit die Versuchsanordnung nicht genügend angegeben ist; wieviel aber gerade hierauf ankommt, wie zahlreiche und erhebliche Fehlerquellen durch Uebersehen bestimmter Versuchsbedingungen hervorgerufen werden, haben wir schon oben gezeigt. Wir möchten daher nur kurz einige Punkte andeuten, welche vielleicht die Unterschiede in Schulz's und unseren Resultaten erklären: Die gleichmässige Erwärmung des Versuchsthieres, d. h. Vermeidung der durch Abkühlung entstehenden Hypoleukocytose (Löwit's Leukopenie), die Benutzung stets neuer unbenutzter Thiere, die Blutentnahme aus verhältnissmässig wenig Gefässen, um die durch zu starken Blutverlust bedingten Fehlerquellen zu umgehen, und. dann vor allem der Umstand, dass wir die Thiere niemals vor der letzten Zählung



tödteten. Wie wichtig gerade dieser letzte Punkt ist, geht aus dem Versuch No. 52 hervor, in dem wir nach dem plötzlich eingetretenen, beziehungsweise nach dem von uns durch Genickschlag hervorgerufenen Tode noch eine Reihe von Zählungen vornahmen. Hierbei haben wir allerdings ganz andere Resultate erhalten, als in all' unseren andern Versuchen; nämlich gewaltig hohe Zahlen der Leukocyten in den centralen Gefässen, wie man sie sonst niemals vorfindet; wie z. B. 85000 in der V. renalis, 29600 im rechten Ventrikel u. s. w. Wir können aber hier nicht mehr von einer gesetzmässigen Vertheilung der Leukocyten in der Blutbahn sprechen und haben es auch in der That mit so unberechenbaren Einflüssen, die durch den Tod auf die Vertheilung der weissen Blutkörperchen hervorgerufen werden, zu thun, dass man aus diesen post mortem angestellten Zählungen unseres Erachtens keine Schlüsse zu ziehen berechtigt ist. Schulz hat aber in den meisten Versuchen die Gefässe erst untersucht, nachdem er das Thier durch Genickschlag getödtet hatte. Es mögen diese kurzen Bemerkungen genügen, um einigermassen die Verschiedenheit der Schulz'schen Ergebnisse von den unsrigen zu erklären; wir werden auf die letzteren erst am Schlusse unserer Arbeit näher eingehen können, wenn wir das Wesen der Hypo- und Hyperleukocytose zu erklären versuchen werden.

Löwit's Leukolyse.

Aus den in den vorangegangen Capiteln angeführten Versuchen ist ersichtlich, dass wir stets bei hinreichend häufig angestellten Zählungen vor dem Zustandekommen einer Hyper- eine Hypoleukocytose beobachtet hatten; und so lag die Vermuthung nahe, dass Löwit's Theorie in der That zu Recht bestehe: „Die Leukocytose (Hyper-) stellt eine vorübergehende Zunahme der Leukocyten im gesammten Blute über die Norm dar, welche nach einer vorausgehenden, durch verschiedene Momente auslösbaren Verminderung derselben in Folge vermehrten Zuflusses jugendlicher leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute bedingt wird. Leukocytose entsteht wahrscheinlich in allen Fällen der im Blute zerstörten oder sonstwie verschwundenen Leukocyten."

Diesen nach Löwit bestehenden Zusammenhang zwischen Hypo- und Hyperleukocytose suchten wir in der nachfolgenden Reihe von Versuchen, die wir in analoger Weise wie er ausführten, zu ergründen. Einzelne Modificationen, welche wir bei der Versuchsanordnung für zweckmässig hielten, haben wir eingangs beschrieben; wir erinnern an die



gleichmässige Erwärmung des Versuchsthieres, sowie an den Umstand, dass wir fast stets unbenutzte Thiere zu den Versuchen verwandten, jedenfalls aber niemals früher ein schon vorher gebrauchtes Thier zu einem neuen Versuche heranzogen, bevor nicht die durch den ersten Versuch hervorgerufenen Leukocytosenveränderungen vollkommen zurückgegangen waren, d. h. die ursprüngliche normale Zahl von weissen Blutkörperchen wieder constatirt wurde. Wir prüften zunächst die Löwit'schen Versuche mit einigen der von ihm hierzu verwandten Substanzen, speciell der Hemialbumose nach; späterhin bedienten wir uns grösstentheils derjenigen Organextracte, die sich nach unseren Untersuchungen in bezug auf ihre Einwirkung auf die Leukocytose als gleichwerthig mit jenen Substanzen erwiesen haben.

Wir lassen nun zuvörderst eine Reihe unserer Versuchsprotokolle folgen.

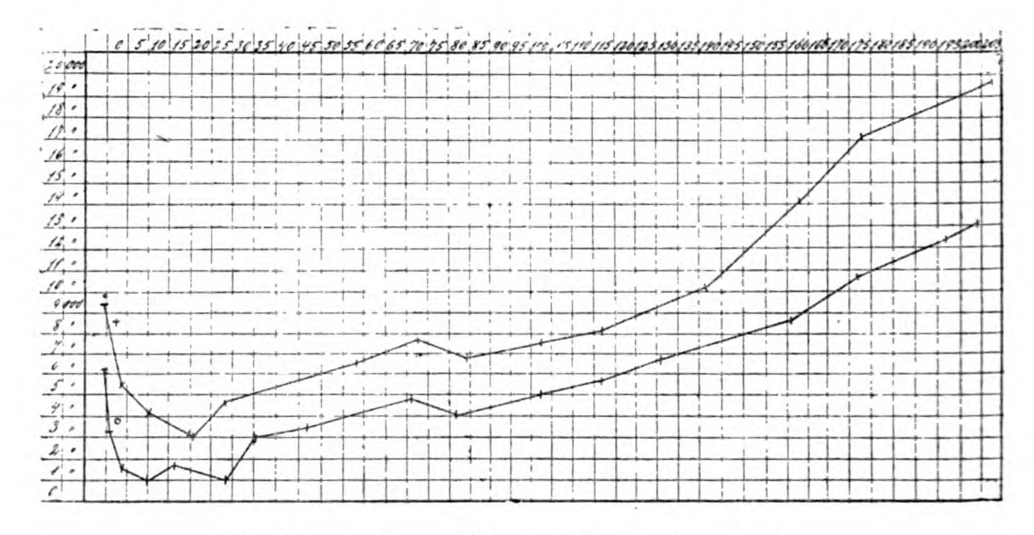
No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.*)	Allgemeine Bemerkungen.
		10. September.		
53.		12.25 Nachm.	10200 (Ohrvene) (5,350000 Er.)	
	Injection von 6 ccm einer 8 procent. Hemialbumoselösung in die Vena jug. ext. sinistra.	12.32.45 „	Inj.	
		„ 33.10 „	1400!	
		„ 33.15 „	(5,300000 Er.)	Nach 25 Secunden starke Hypoleukocytose.
		„ 41.22 „	3400	
		„ 46.35 „	3000	
		„ 58.— „	4200	
		1.17.25 „	5800	
		1.33.— „	5400	Das Thier wird anderweitig benutzt.
		11. September.		
54.		2.—.— Nachm.	8200	
	Injection von 6 ccm derselben Substanz in die Vena jugularis externa sinistra.	2. 1.30 „	Inj.	
		2. 1.45 „	6600	
		„ 5.28 „	2600	
		„ 5.40 „	Art. fem. 3400	Maximum der in der Arterie beobachteten Hypoleukocytose nach 14 Minuten.
		„ 12.55 „	3000	
		„ 15.25 „	Art. f. 1000!	
		„ 26.22 „	Art. f. 2600	
		„ 28. 8 „	2400	
		„ 36.28 „	6200	Das Thier stirbt 1/2 Stunde nach dem Versuch.

*) Die Leukocytenzahl bezieht sich, falls keine besonderen Angaben gemacht sind, auf die aus der V. femoralis angestellten Zählungen.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		18. September.		
55.		1.20.— Nachm.	8200	
	Injection von 7ccm derselben Substanz in die Vena jug. ext. sinistra.	1.25. 2 „	Inj.	Maximum der Hypoleukocytose nach 9 Minuten.
		„ 28.50 „	3400	
		„ 29.30 „	1800	
		„ 34. 5 „	600!	Thier anderweitig benutzt.
		23. September.		
56.		1.20.— Nachm.	7600	
	Injection von 6ccm derselben Substanz in die Vena jug. ext. sinistra.	1.24.10 „	Inj.	Maximum der Hypoleukocytose nach ca. 7¹/₄ Min.
		„ 28.40 „	4200!	
		„ 31.30 „	1800	
		2. 2.— „	3200	
		„ 8.32 „	5800	
		„ 10.— „	6600	Thier für die mikroskopischen Untersuchungen benutzt.
		14. September.		
57.		1.50.— Nachm.	7200	
	Injection von 8ccm Milzextract in die Vena jug. externa sinistra.	„ 54.20 „	Inj.	
		„ 57.40 „	600!	
		2.—.50 „	1200	
		„ 3.50 „	1200	
		„ 7.12 „	Ohrvene 11200	
		„ 7.30 „	800	
		„ 14.10 „	2800	Aus diesem Versuche ist ersichtlich, dass bei der ersten Entwicklung der Hypoleukocytose ein Schwanken der Leukocytenzahl in den verschiedenen Gefässen zu constatiren ist; bald aber entwickelt sich das normale Verhältniss zwischen peripheren u. central. Gefässen.
		„ 18.15 „	Ohrvene 1800	
		„ 21.40 „	Ohrvene 1200	
		„ 22. 8 „	3200	
		„ 30.30 „	Ohrvene 800	
		„ 30.48 „	2800	
		„ 35.25 „	Ohrvene 1800	
		„ 36.20 „	3200	
		„ 45.58 „	Ohrvene 3800	
		„ 46.35 „	4200	
		3. 6. 5 „	Ohrvene 13600	Thier für die mikroskopische Untersuchung benutzt.
		„ 6.30 „	4800	
		16. September.		
58.		1.35.— Nachm.	9800	
			Ohrvene 14600	Maximum der Hypoleukocytose nach 4 Minuten.
	Injection von 6ccm Milzextract in die Vena jug. externa sinistra.	„ 38. 2 „	Inj.	
		„ 40.10 „	5400	
		„ 42.— „	V. jug. 600!	
		„ 45.28 „	Atr. dextr. 1000	
		„ 47.55 „	Ventr. dextr. 600	Thier stirbt.
		23. September.		
59.		9.—.— Vorm.	Ohrvene 10200	
	Injection von 6ccm Milzextract in die Vena jug. externa.	9.15.— „	Inj.	Wunde wird vernäht, das Thier kommt, in warme Tücher gehüllt, in den Käfig.
		10.45.— „	„ 8800	
		11.50.— „	„ 21000	



No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		12.30.-- Nachm.	Ohrvene 25600	Nach $2^1/_2$ Stund. Hyperleukocytose um das doppelte.
		1.47.— „	„ 27400	Thier für die mikroskopischen Untersuchungen benutzt.
		25. September.		
60.		1.40.— Nachm.	15200!	
	Injection von 8ccm Milzextract in die Vena jug. externa.	„ 44.— „	Inj.	
		„ 44.45 „	5800	
		„ 46.40 „	6800	
		„ 48.50 „	5400	
		„ 51.— „	3000	
		„ 52.45 „	2600	Thier für die mikroskopischen Untersuchungen getödtet.
		27. September.	{Ohrvene 9500	
61.		1.43.35 Nachm.	{V. fem. 6200	
	Injection von 8ccm Milzextract in die Vena jug. externa sinistra.	2.13. 5 „	Inj.	
		„ 13.50 „	V. fem. 3400	
		„ 15.30 „	Ohrvene 5800	
		„ 17.45 „	V. fem. 1800	
		„ 21.10 „	Ohrvene 4200	
		„ 24.10 „	„ 4600	
		„ 24.30 „	V. fem. 1000!	Maximum der Hypoleukocytose nach 11 Min. 25 Sec.



Injection von 8 ccm Milzextract in die V. jugularis.

NB. Die Ordinate giebt die Leukocytenanzahl, die Abscisse die Minuten an. Die in den Curven angebrachten Marken bezeichnen die Momente der Leukocytenzählungen.

Die obere Curve bezieht sich auf die Ohrvene; die untere auf die V. femoralis.

No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		2 29.40 Nachm.	Ohrvene 3200	
		„ 30. 5 „	V. fem. 1600	
		„ 36.15 „	Ohrvene 4600	
		„ 36.50 „	V. fem. 1200	
		„ 49.15 „	Ohrvene 6600	
		„ 50.35 „	V. fem. 3000	
		3. 4.45 „	Ohrvene 6400	
		„ 5.20 „	V. fem. 3400	
		„ 23.30 „	Ohrvene 7600	
		„ 24.20 „	V. fem. 4800	
		„ 35.50 „	Ohrvene 6900	
		„ 36.25 „	V. fem. 4200	
		„ 47.20 „	Ohrvene 6600	
		„ 47.50 „	V. fem. 4800	
		4.—.10 „	Ohrvene 7400	
		„ —.35 „	V. fem. 5000	
		4.14.30 „	Ohrvene 8200	
		„ 14.55 „	V. fem. 5600	
		„ 27.40 „	Ohrvene 10600	
		„ 28.40 „	V. fem. 7000	
		„ 43.55 „	Ohrvene 10000	
		„ 44.50 „	V. fem. 6400	
		5 1.— „	Ohrvene 14200	
		„ 1.25 „	V. fem. 8600	
		„ 14.30 „	Ohrvene 17200	
		„ 14.55 „	V. fem. 12800	Nach 3 Std. 34 Min. Hypoleukocytose auf über das Doppelte.
		„ 35.25 „	V. fem. 12400	
		„ 41.50 „	Ohvene 19000	
		„ 47. 5 „	V. fem. 14800	Thier für die microscopischen Untersuchungen benutzt.
		16. November.		
62.		5.—.— Nachm.	7600	
	Injection von 8ccm Hammelmilzextract in die Vena jugularis ext. sinistra.	„ 10.35 „		
		„ 13.10 „	1600	Nach 3 Min. 55 Sec. Maximum der Hypoleukocytose.
		„ 14.30 „	1000!	
		„ 16.28 „	1400	
		„ 18.45 „	1800	
		„ 21.20 „	1400	
		„ 25.23 „	2200	
		„ 30.35 „	2800	
		„ 37.20 „	3000	
		„ 49.50 „	3600	
		6.—.10 „	4200	
		„ 14.30 „	5000	
		„ 26.— „	6400	
		17. November.		
		9.30.— Vorm.	Ohrvene 18800	
		22. October.		
63.		5.40.— Nachm.	7200	
	Injection von 8ccm Knochenmarkextract in die Vena jug. externa sinistra.	„ 49. 4 „	Inj.	
		„ 50. 6 „	5200	Maximum der Hypoleukocytose nach 7 Min. 20 Sec. Zu bemerken, dass dieselbe nicht so stark als nach Milzextract ist.
		„ 51. 7 „	3600	
		„ 53.53 „	2600	
		„ 56.23 „	1800!	
		6. 2.10 „	2200	Thier für die microscopischen Untersuchungen benutzt.



No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		1. November.		
64.		5. 2.— Nachm.	12600 !	
	Injection von 8ccm Knochenmarkextract in die Vena jug. externa sinistra.	„ 4. 5 „	Inj.	
		„ 6.30 „	4200	Maximum der Hypoleukocytose nach 16 Min. 15 Sec.: wieder nicht so stark als nach Milzextract.
		„ 8.— „	4200	
		„ 10. 4 „	2800	
		„ 14.30 „	2200	
		„ 17.25 „	1800 !	
		„ 20.20 „	2800	Wunde wird genäht, Thier kommt in warme Tücher gehüllt in den Käfig.
		„ 28.— „	3600	
		„ 37.35 „	5400	
		„ 49.50 „	8200	
		„ 57. 6 „	9400	
		2. November.		
		11.30.— Vorm.	Ohrvene 21400	Thier munter, keine Schwellung an der Injectionstelle.
		19. November.		
65.		2. 9.— Nachm.	6200	
	Injection von 0,2 g, in 3,2 ccm. Aqua destillata gelöster Nucleinsäure in die Vena jug. externa sinistra.	„ 10.45 „	Inj.	
		„ 12. 5 „	5400	
		„ 13.30 „	3600	
		„ 15. 5 „	2600	
		„ 21.30 „	2800	Maximum der Hypoleukocytose nach ungefähr 20 Min.
		„ 26.30 „	1800	
		„ 30.35 „	600!	
		„ 35.25 „	1200	
		„ 44.20 „	1000	
		„ 55.— „	1600	
		3. 7.30 „	2000	
		33.— „	3600	Noch nach 20 Stunden starke Hypoleukocytose.
		56.— „	3200	
		6. 6.45 „	Ohrvene 4200	
		20. December.		Thier macht einen sehr kranken Eindruck, wird behufs microscopischen Untersuchungen getödtet.
		12.—. Vorm.	Ohrvene 3600	
		21. September.		
66.		1.—.— Nachm.	Ohrvene 11600	
	Injection von 4ccm Pancreasextract in die Vena jug. externa sinistra.	1. 5.30 „	Inj.	
		„ 5.45 „	11200	
		„ 7.15 „	12600	
		„ 9.30 „	12600	
		„ 11.30 „	12000	
		„ 13.20 „	11200	
		„ 14.45 „	11400	
	Nochmals Injection von 4 ccm Pancreasextract in dieselbe Vene.	1.29.— „		Der Versuch zeigt, dass auch intravenöse Injectionen von Pancreasextract keine Veränderung in der Leukocytose hervorbringen.
		„ 29.45 „	10600	
		„ 31.20 „	9800	
		„ 33.15 „	11000	
		„ 34.55 „	10600	
		„ 38.— „	10200	
		„ 40.17 „	10400	
		„ 43.— „	9600	Thier für die microscopischen Untersuchungen benutzt.



No.	Injection.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		19. September.		
67.		1.—.— Nachm.	8400	
	Injection von 4 ccm Nierenextract in die Vena jug. externa sinistra.	„ 10.— „	Inj.	Unmittelbar nach der Injection bekommt das Thier starke Dyspnoe u. Krämpfe, erholt sich nach ca. 6—7 Minuten.
	Nochmals Injection von 4 ccm Nierenextract in dieselbe Vene.	1.20.— „	Inj.	Abermals heftige Zuckungen und Dyspnoe; nach ca. 1 Minute todt.
		19. September.		
68.		1.24.— Nachm.	8200	
	Injection von 4 ccm Nierenextract in die Vena jug. externa sinistra.	„ 25. 2 „	Inj.	
		„ 25.17 „	9800	
		„ 26.55 „		Thier stirbt unter heftigen Zuckungen.
		26. September.		
69.		2. 3.— Nachm.	16600	Thier schon früher benutzt.
	Injection von 8 ccm Nierenextract in die Vena jug. externa sinistra.	2. 5.15 „	Inj.	
		„ 6.— „	15400	Nach ca. 15 Minuten geringe Hypoleukocytose, welche wahrscheinlich mit dem schlechten Allgemeinzustand des Thieres zusammhängt.
		„ 10. 5 „	13200	
		„ 12.40 „	14200	Thier etwas dyspnoisch.
		„ 15.35 „	12800	
		„ 20.10 „	13800	
		„ 30.— „		Thier stirbt unter Zuckungen.

Aus all diesen wie den früheren Versuchen zeigt sich also deutlich, dass eine mehr oder weniger erhebliche Hypoleukocytose jedesmal der Hyperleukocytose vorangeht und nur in einzelnen Punkten weichen unsere Versuchsergebnisse von den Löwit'schen ab. Im Anschluss an unsere im vorangegangenen Capitel ausgeführten Darlegungen müssen wir zunächst die Löwit'sche Behauptung einschränken, dass die durch Injectionen herbeigeführte Hypoleukocytose in allen Gefässterritorien gleichmässig sei; jedoch ist dieselbe sowohl in den peripherischen wie in den centralen Gefässen zu constatiren, so dass wir darin Löwit beipflichten können, dass man während des Bestehens der Hypoleukocytose in keinem Gefässe etwa eine compensatorische Hyperleukocytose findet. Was fernerhin die Schnelligkeit der Entwicklung der nach den Injec-



tionen eintretenden Hypoleukocytose anbelangt, so meint Löwit, dass der höchste Grad derselben schon nach Secunden erreicht sei; in dieser Meinung wird er durch die Versuchsergebnisse der Schüler Alexander Schmidt's unterstützt, welche das Minimum der Leukocytenzahl bei Injection von Fibrinferment, Fäulnissculturen und anderen Substanzen schon während der Injection selbst fanden. Wir haben eine so rasch eintretende Hypoleukocytose nach Injection der von uns benutzten Substanzen niemals erreichen können; ihr Maximum trat stets erst einige Minuten nach der Injection ein. Wir möchten diesem Unterschiede in den Versuchsergebnissen aber keinen grossen Werth beilegen; denn einmal hängt die Schnelligkeit der Wirkung jedenfalls von der Verschiedenartigkeit der eingeführten Substanzen ab; andererseits war unser Versuchsverfahren auch von dem Löwit'schen insofern abweichend, als er das Blut zu seinen Zählungen aus dem peripherischen Theil der Vena ing. selbst bezw. Carotis entnahm, wir dagegen aus der Arteria oder Vena femoralis.

Eine andere bemerkenswerthere Verschiedenheit zwischen Löwit's und unsern Beobachtungen aber besteht darin, dass wir unter gewöhnlichen Verhältnissen niemals während des Stadiums der Hypoleukocytose eine relative vorübergehende Hyperleukocytose wahrnehmen konnten; Löwit dagegen giebt an, dass bei seinen gefesselten Thieren die nach der Hypo- eintretende Hyperleukocytose im Verlaufe von 30 bis 60 Minuten einem erneuten Absinken Platz macht und der Wiederersatz der nach seiner Ansicht durch die Injection zerstörten Leukocyten nur ein sehr unvollkommener ist. Eine Erklärung für diese Befunde können wir nur darin finden, dass Löwit bei seinen gefesselten Versuchsthieren vielleicht nicht auf die Abkühlung und die dadurch entstehende Hypoleukocytose genügend Rücksicht genommen hat. Die Fesselung allein kann dies Missverhältniss aber nicht verursachen; denn unsere Versuchsthiere waren fast sämmtlich öfters stundenlang gefesselt, und wie aus den zahlreichen Versuchen ersichtlich ist, haben wir weder bei intravenöser noch bei subcutaner Injection eine secundäre Abnahme gefunden. Nachdem bei ersterer 3, 5—10 Minuten post injectionem die Hypoleukocytose ihren höchsten Grad erreicht hatte, begann die Zahl der weissen Blutkörperchen wieder zuzunehmen und stieg nunmehr constant an; das Maximum der Hyperleukocytose war meist nach 5, oft aber auch erst nach 12—18 Stunden eingetreten; 24—48 Stunden nach der Injection fand sich die ursprüngliche Leukocytose vor. Bei subcutaner Injection verlief die Erscheinung naturgemäss langsamer, indem hier die Zahl der weissen Blutkörperchen meist erst nach 3—4 Stunden auf das Minimum sank und frühestens 14—18 Stunden post injectionem sich zum höchsten Grad erhob.

Wenn wir aber von diesen wenigen Unterschieden zwischen Löwit's und unsern Versuchsergebnissen absehen, so schien der Satz nach allem jedenfalls zu Recht zu bestehen, dass jeder Hyperleukocytose eine Hypoleukocytose vorangehe, erstere also ohne die letztere nicht denkbar sei.

Mikroskopische Untersuchungen der Organe.

An die mikroskopischen Untersuchungen traten wir mit der Absicht heran, dem von Löwit u. A. behaupteten Leukocytenzerfall nachzuspüren. In der Ueberlegung, dass ein solcher, falls er wirklich durch die Berührung des eingespritzten Stoffes mit den Blutkörperchen einträte, sich in demjenigen Organe am deutlichsten müsse nachweisen lassen, in dessen Capillargebiet die in die V. jugularis injicirte Substanz zuerst gelangte, richteten wir unser Augenmerk natürlich zunächst auf die Lunge. Gleich der erste Versuch ergab das überraschende Resultat, dass, nachdem in Folge der Injection von Milzextract eine ausgesprochene Hypoleukocytose entstanden war, der frische Lungenabstrich in diesem Stadium eine sehr grosse Menge von Leukocyten enthielt, während man nach der Theorie von der Leukolyse äusserst wenig Exemplare gerade in der Lunge hätte erwarten sollen. Dies veranlasste uns die Organe auf Schnittpräparaten zu untersuchen. War dasjenige Stadium der Leukocytose erreicht, in welchem der Zustand der Organe festgestellt werden sollte, so wurde bei dem noch lebenden narcotisirten Thiere der Thorax schnell eröffnet, eine Ligatur um die grossen Gefässe gelegt, Herz und Lunge, Milz, Niere, Leber, Knochenmark herausgeschnitten und in oben (S. 378) beschriebener Weise zubereitet und untersucht. Das Herz wurde im Ganzen gehärtet, von den übrigen Organen dagegen wurden kleine Stückchen entnommen. Eine Einspritzung fixirender Flüssigkeit in die Luftwege der Lunge wurde nicht vorgenommen, um den Zustand der Gefässe nicht zu verändern. Alle Proceduren wurden möglichst schnell ausgeführt.

Bei der Beschreibung der Befunde wird es zweckmässig sein, die verschiedenen Stadien der Leukocytose zu sondern.

Untersuchung im Stadium der Hypoleukocytose nach intravenöser Injection.

Die Capillaren der Lunge (s. Taf. II. Fig. 1) sind stark gefüllt und zeigen neben rothen einen ungewöhnlichen Reichthum an weissen Blutkörperchen; und zwar enthalten die grösseren Gefässlumina wenig Leukocyten, während sehr kleine Gefässe eine auffallend grosse Zahl derselben aufwiesen, ja auf Querschnitten gelegentlich fast ganz damit erfüllt erschienen (s. die kleine Vene in Fig. 1). Man sah alle Arten der Leukocyten vertreten, vorwiegend freilich polynucleäre. In sehr auffallendem Gegensatze



zu dem Leukocytengehalt der kleinsten Gefässe und Capillaren steht die Armuth der grossen Gefässe an weissen Blutkörperchen. Fig. 2 zeigt einen Durchschnitt eines solchen aus derselben Lunge, welcher Fig. 1 entstammt, in welchem die Leukocyten ganz fehlen.

Es wurden Stückchen aus verschiedenen Theilen der Lungen der Untersuchung unterzogen, sowohl vom Hilus wie von den scharfen Rändern wie aus der Mitte, und überall konnte man dieselbe, eben beschriebene Veränderung nachweisen.

Irgend welche Befunde, die als Zerfallserscheinungen hätten gedeutet werden können, haben wir nicht gesehen.

Natürlich verfehlten wir nicht Controlpräparate von Lungen solcher Thiere anzufertigen, welche keine Alteration der Leukocytenzahl aufgewiesen hatten, worüber unten Näheres.

In der Leber, Milz, dem Knochenmark, der Niere waren die augenfälligen Veränderungen, welche die Lungen dargeboten hatten, nicht zu constatiren. Es muss zunächst ganz allgemein bemerkt werden, dass die Beurtheilung der Verhältnisse im Knochenmark und auch in der Milz sehr schwierig und jedenfalls unsicher ist.

Man sah in der Leber und Niere die Capillaren nur wenig bezw. mässig gefüllt und nur einen spärlichen Gehalt an Leukocyten in denselben. Die letzteren waren gegen die Norm sicher nicht vermehrt, vielmehr eher vermindert. Auch die Nierenglomeruli wenig gefüllt und wenig Leukocyten enthaltend.

Es wurde nun weiter untersucht, wie sich die Lungen verhielten, wenn die Hypoleukocytose nicht durch Milzextract, sondern durch Knochenmarkextract oder durch Hemialbumose erzeugt war. Es ergab sich, was man erwarten musste, was aber immerhin noch des besonderen Beweises bedurfte, dass nämlich gleichfalls die Leukocyten in den kleinsten Gefässen und in den Capillaren der Lungen angehäuft waren. Auch bei diesen Thieren ergab Leber, Milz, Niere keine sichere Vermehrung der Leukocyten in den Capillaren.

Ganz derselbe Befund wurde bei einem Thiere erhoben, bei welchem die Hypoleukocytose durch Nucleinsäure-Injection herbeigeführt worden war.

Zur Controle diente ein Kaninchen, welches bei normaler Leukocytenzahl plötzlich in der Chloralnarkose starb, noch ehe etwas weiteres mit ihm vorgenommen worden war, und ein anderes, welches in der Aethernarkose zu Grunde ging und für welches dieselben Bedingungen gelten. Bei diesen Thieren waren die Versuchsumstände immerhin etwas andere als oben, insofern als Lunge und Herz nicht in vivo entfernt und die grossen Gefässe nicht bei noch schlagendem Herzen abgebunden wurden. Allein es wurde auch ein normales Thier ebenso behandelt wie die in der Hypoleukocytose befindlichen, nämlich in der Aethernarkose exenterirt.

Ferner wurden in der beschriebenen Weise die Organe bei einem Kaninchen entnommen, welches intravenös Pancreasextract erhalten hatte, wonach, wie früher mitgetheilt, keine Hypoleukocytose eintritt; ferner bei zwei Thieren, welchen Nierenextract injicirt worden war, was gleichfalls keine Hypoleukocytose macht (diese letzteren Thiere waren bald nach der Einspritzung zu Grunde gegangen).

Bei allen diesen Thieren nun zeigten sich die Lungencapillaren wenig gefüllt und enthielten wenig Leukocyten, d. h. eben die gewöhnliche Zahl und Vertheilung derselben. Der Unterschied gegenüber den aus dem Stadium der Hypoleukocytose angefertigten Präparaten war zweifellos und eclatant.

Bemerkenswerth ist übrigens, was speciell bei dem normalen, ganz unbenutzten Thiere beobachtet wurde, dass die Aeste der V. portae viel reichlicher Leukocyten enthielten als andere Gefässe.



Die genauere mikroskopische Untersuchung bestätigte also durchaus, was schon das erste Abstrichpräparat bewiesen hatte, dass nämlich im Stadium der Hypoleukocytose die Leukocyten in der Lunge und zwar in den kleinsten Gefässen und den Capillaren derselben angehäuft sind, also in demjenigen Organ, welches in erster Linie von der vermeintlichen Leukocyten-zerstörenden Wirkung hätte betroffen werden müssen; ja sie zeigten ausserdem, dass überhaupt keine Zerfallserscheinungen nachzuweisen waren. Dieser Befund lässt keinen Einwand zu; speciell möchten wir noch, um dem einzigen noch möglichen Bedenken zuvorzukommen, bemerken, dass die Hypoleukocytose bei dem von uns angewendeten Verfahren sich nicht so rapide ausgleicht, dass man annehmen könnte, dieselbe habe sich während der Herausnahme der Organe zurückgebildet; vielmehr entspricht der Zustand der Organe in der That demjenigen, wie er auf der Höhe der Hypoleukocytose herrscht. Der Befund ist aber auch ausreichend, den Zustand der Hypoleukocytose im circulirenden Blute zu erklären, denn das Capillargebiet der Lungen unter Hinzunahme der kleinsten Gefässe derselben repräsentirt einen genügend grossen Theil des gesammten Gefässsystems des Kaninchens, um bequem einen erheblichen Procentsatz der circulirenden Leukocyten in sich aufstapeln zu können.

Es muss hier darauf hingewiesen werden, dass unsere Versuchsergebnisse von denjenigen Michelson's abweichen, dessen in einer Dissertation niedergelegte Untersuchungen uns zur Zeit unserer Versuche nicht bekannt waren. Wir glauben jedoch die Differenz der Resultate auf die Verschiedenheit der Versuchsumstände zurückführen zu dürfen. Michelson hatte in die Vena femoralis injicirt, während wir die Vena jugularis wählten. Hierdurch kann es sehr wohl bedingt sein, dass in den Lungen, welche er alsbald herausschnitt, die Capillaren noch nicht so voll von Leukocyten waren wie in unseren Präparaten. Immerhin weist auch Michelson auf die bemerkenswerthe Thatsache hin, dass er im Stadium der Hypoleukocytose, in welchem in den peripherischen Gefässen die Anzahl der Leukocyten auf ein Minimum gesunken war, in den Lungencapillaren eher eine die Norm überschreitende Zahl von Leukocyten fand.

Hypoleukocytose bei Abkühlung und bei Shock.

Wir fassen diese beiden Bedingungen hier zusammen, weil die mikroskopischen Befunde bei beiden sehr ähnlich sind.

Bei einem Kaninchen (Versuchs-No. 7 S. 382) wird durch Nackenschläge Shock erzeugt. Vorher hatte die Zählung in der Ohrvene 10400 Leukocyten ergeben; im Zustande des Shocks finden sich nur 4200. Die Organe werden in der üblichen Art entnommen. Bei der Untersuchung auf Schnitten zeigt die Lunge eine ganz enorme Ausdehnung und Anfüllung der kleineren und kleinsten Blutgefässe; auch kleine Blutungen sind vielfach vorhanden; die rothen Blutkörperchen erscheinen in den Gefässen ungewöhnlich dicht zusammengepfropft. Eine auffällige Anhäufung von weissen Blutkörperchen in den Capillaren ist nicht zu bemerken. Zerfallserscheinungen derselben sind mit Sicherheit jedenfalls nicht nachzuweisen. Die Lebergefässe sind etwas stärker gefüllt als sonst. Herz, Milz, Niere zeigen nichts Besonderes.

Ein Kaninchen, dessen Eigentemperatur, im After gemessen, 38,9° beträgt, wird durch Bespülung mit fliessendem Wasser soweit abgekühlt, dass seine Temperatur auf 24,5° sinkt. Die Leukocytenzahl in der Ohrvene, vor der Abkühlung 10400, geht während derselben auf 3800 herab. Dem schon vor der Abkühlung narkotisirten Thiere werden in üblicher Weise die Organe entnommen. Die kleinsten Gefässe und Capillaren der Lunge sind ausserordentlich stark gefüllt; eine besonders auffällige



Anhäufung von Leukocyten ist nicht vorhanden. In den grossen Gefässen fällt der sehr geringe Gehalt an Leukocyten auf. Die Gefässe der Leber sind etwas mehr als in der Norm gefüllt. Herz, Milz, Niere, Knochenmark zeigen nichts Besonderes.

Die Befunde bei Shock und bei Abkühlung unterscheiden sich also von den sonst bei Hypoleukocytose vorgefundenen in sehr bemerkenswerther Weise dadurch, dass keine auffällige Zusammenlagerung der weissen Blutkörperchen in den Capillaren ersichtlich ist. Dass ein Zerfall der Leukocyten stattgefunden habe, ist schon an sich nicht wahrscheinlich und wird dadurch widerlegt, dass keine Zerfallsproducte sichtbar sind. Man könnte noch daran denken, dass die Leukocyten bei diesen Zuständen in bestimmten Capillargebieten sich anhäufen, welche nicht zur Untersuchung gelangt sind (Haut?). In dieser Richtung sind noch Untersuchungen auszuführen und es kann somit dieser Punkt noch nicht als abgeschlossen gelten. Immerhin ist es denkbar, dass in Folge der starken Erweiterung der kleinsten Gefässe und Capillaren ein integrirender Theil der weissen Blutkörperchen zurückgehalten und zeitweilig ausser Circulation gesetzt werde, und dass dies Verhältniss die Leukocyten wegen ihrer grösseren Leichtigkeit und Viscosität in höherem Grade treffe als die Erythrocyten.

Untersuchung im Stadium der Restitution.

Hierunter verstehen wir den Zustand, bei welchem sich aus der Hypoleukocytose heraus wieder die anfängliche normale Leukocytenzahl hergestellt hatte.

Diese Untersuchung wurde bei einem Thiere nach intravenöser Injection von Hemialbumose vorgenommen und ergab in den kleinen Gefässen und in den Capillaren der Lungen sehr zahlreiche Leukocyten. Die Präparate gewährten sofort den Eindruck, dass noch mehr Leukocyten angehäuft waren als im Stadium der Hypoleukocytose und führten somit zu der zwingenden Folgerung, dass die Restitution nicht etwa darauf beruhen konnte, dass die in den Capillaren festgehaltenen Leukocyten wieder in Fluss gekommen seien.

Untersuchung im Stadium der Hyperleukocytose.

Die Untersuchung der Organe im Stadium der allgemeinen Hyperleukocytose geschah bei vier Thieren nach demselben Verfahren. Was den Grad der Hyperleukocytose betrifft, so betrug die Zahl der weissen Blutkörperchen zur Zeit der Exenterirung bei den einzelnen Thieren folgende Werthe:

No. 59:	27400	Leukocyten	in	der	Ohrvene.
No. 61:	19000	„	„	„	„
	14800	„	„	„	V. femor.
No. 75:	23200	„	„	„	„
No. 78:	24200	„	„	„	„

Die bei weitem auffälligsten Resultate lieferte auch hier die Untersuchung der Lunge. Schon die grösseren Gefässdurchschnitte zeigten zahlreiche weisse Blutkörperchen. Fig. 3, Taf. II, zeigt einen solchen. Der Unterschied gegenüber Fig. 2 ist wohl eclatant genug. Kleine Gefässlumina waren hier und da ganz mit Leukocyten erfüllt. Die Capillaren waren erweitert, stark gefüllt und enthielten äusserst zahlreiche Leukocyten, noch viel mehr als im Stadium der Hypoleukocytose (s. Fig. 4). Es ist etwas Gewöhnliches, dass dieselben in kleinen Reihen hintereinander liegen, manchmal zu 5—8 Stück.

Zerfallserscheinungen wurden wiederum nicht beobachtet. Nur eine gelegentlich



gefundene Theilung des gebuchteten Kernstabes in einzelne Kerne, welche auch Ehrlich [1]) im acuten Milztumor gesehen hat, dürfte vielleicht hierher zu rechnen sein.

In diesem Stadium zeigte nun auch Leber und Niere einen vermehrten Leukocytengehalt, und zwar trat derselbe in der Leber mehr hervor als in der Niere. Die Lebergefässe und -Capillaren erschienen überhaupt etwas stärker gefüllt als man es sonst sieht. Immerhin war das Bild nicht im entferntesten mit demjenigen zu vergleichen, welches die Lunge darbot.

Untersuchung im Stadium der durch subcutane Injection erzeugten Hypoleukocytose.

Auch hier war wieder der Befund in den Lungen charakteristisch; der vermehrte Leukocytengehalt der Capillaren in denselben war zweifellos, wenn auch nicht so erheblich als nach intravenöser Injection.

Leber und Niere zeigten keine merklichen Veränderungen. Bei einem Thiere wurde das Rückenmark untersucht, wobei keine auffällige Vermehrung der Leukocyten in den Capillaren oder kleinen Gefässen gefunden wurde.

Untersuchung nach länger bestehender Hyperleukocytose.

Bei einem Thiere wurden die Organe 48 Stunden nach subcutaner Injection von Milzextract untersucht. Die Gefässe und Capillaren der Lunge waren stark gefüllt, und enthielten zwar reichlich Leukocyten, aber doch entschieden weniger als man auf der Höhe der Hyperleukocytose zu sehen pflegt. Dafür waren aber unzweifelhafte Zerfallserscheinungen zu constatiren. Man sah nämlich vielfach in den Capillaren und Gefässen unregelmässig begrenzte neutrophile protoplasmatische Massen mit schwach gefärbter Andeutung von Kerntrümmern, auch isolirt liegende Kerntheile.

In der Leber waren die Capillaren ziemlich stark gefüllt, der Gehalt an Leukocyten erschien weder vermehrt noch vermindert. Keine Zerfallserscheinungen. Dasselbe ist von der Niere zu sagen. In der Milz zahlreiche Leukocyten, keine deutlichen Zerfallserscheinungen.

Ein anderes Thier, welches 4 ccm von Milz-Ferment injicirt erhalten hatte, zeigte 20 Stunden nach der Injection 22400 Leukocyten in der Ohrvene, 66 Stunden nach der Injection 48800 Leukocyten! In diesem Zustande werden in Narkose die Organe entnommen. In den Lungenschnitten zahlreiche Leukocyten; allein dieselben stehen doch nicht ganz so dichtgedrängt, wie man sie bei frischer Hyperleukocytose findet. Auch hier wieder wurden auffallend häufig zerfallene Kernstäbe und ganz isolirt liegende Kerntrümmer beobachtet, Vorkommnisse, welche man gewiss als Ausdruck von Zerfallsvorgängen auffassen darf.

Einen auffälligen Befund ergab die Leber. Hier war nämlich der Leukocytengehalt sowohl in den grösseren und kleineren Gefässen, wie in den Capillaren erheblich vermehrt. Auch sonst zwar war bei dem Zustande der Hyperleukocytose eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen in der Leber beobachtet worden (s. oben), aber in diesem Falle erschien das Verhältniss zur Lunge verändert. Die Zahl der Leukocyten in der Leber erschien grösser als bei frischer Hyperleukocytose, in der Lunge kleiner. Man muss dies wohl so deuten: die in diesem Falle in der Leber gefundene Zahl von Leukocyten entspricht etwa dem hohen Grade der Hyperleukocytose, welcher bei dem Thiere bestanden hatte; bei frischer Hyperleukocytose aber

1) Zur Kenntniss des acuten Milztumors. Charité-Annalen. Bd. 9.



findet sich in der Lunge ausserdem noch das Depot von festgehaltenen weissen Blutkörperchen, welches nun eben nach längerer Dauer der Hyperleukocytose sich vermindert hat (durch Zerfall). Milz und Nieren zeigten nichts Besonderes.

Endlich wurden bei einem Thiere mikroskopische Untersuchungen angestellt, welches 5 Tage nach einer subcutanen Injection von 8 ccm Nucleinsäure gestorben war. Drei Tage nach der Injection wurden 18400 Leukocyten gezählt. In der Lunge zahlreiche Leukocyten, etwa in dem Grade, wie man es bei der Hypoleukocytose findet, also weniger als bei frischer Hyperleukocytose. Auffällig war es, dass die Kerne der Leukocyten in allen Präparaten sich nicht so tief mit Triacid färbten wie man es sonst findet und dass sie nicht so scharf conturirt wie in der Norm aussahen. Jedoch ist es fraglich, ob diesem Umstande eine Bedeutung beizulegen ist, da die Organe nicht wie sonst lebend fixirt, sondern dem todten Thier entnommen waren. Zerfallene Kernmassen wurden gleichfalls gefunden. Die Erythrocyten waren gut gefärbt. Die Veränderung der in den Capillaren zurückgehaltenen weissen Blutkörperchen bedarf noch der weiteren Untersuchung, wenn auch unsere Befunde gestatten die Ansicht auszusprechen, dass ein Theil derselben jedenfalls zerfällt.

Die Leber zeigte in den kleinsten Gefässen und den Capillaren eine geringe Vermehrung der Leukocyten; Milz, Niere nichts Besonderes.

Untersuchung beim Zustande der Hypoleukocytose, welche nach vorher bestandener starker Hyperleukocytose durch Bakterieninjection erzeugt ist.

Wie bereits erwähnt, erzeugt eine massenhafte intravenöse Bacterieninjection selbst im Stadium starker Hyperleukocytose eine enorme, fast bis zum zeitweiligen Verschwinden der weissen Blutkörperchen im circulirenden Blute gehende Verarmung des Blutes an Leukocyten. Bei einer grösseren Zahl solcher Injectionsversuche wurden die Organe entnommen und untersucht. Hierbei zeigten nun die Lungen geradezu eine Ueberfluthung mit Leukocyten (s. Fig. 5). In den Capillaren, welche engmaschige Netze bildeten, schienen die rothen Blutkörperchen fast verdrängt durch Leukocyten, welche in langen Reihen aneinander gelagert waren. Hier und da gewährte der Schnitt in Folge der dichten Massen von polynucleären Zellen ein Aussehen, als ob es sich um eine eitrige Infiltration handle. Kleinste Gefässe erschienen vielfach vollkommen von weissen Blutkörperchen verstopft, während die grossen Gefässe fast vollkommen von denselben entblösst waren. Einige Male wurde auch in einer grösseren Vene ein Haufen zusammengeballter Leukocyten wandständig vorgefunden. Hier und da hatten auch kleinste Zerreissungen des Endothels bezw. der Gefässwände stattgefunden, da das Lungengewebe stellenweise durchweg von rothen und weissen Blutkörperchen infiltrirt erschien; einmal wurde auch in einem Bronchiolus ein Haufen von Leukocyten mit rothen Blutkörperchen und einigen Endothelzellen vermischt vorgefunden.

Auch in der Leber waren die Leukocyten in den Capillaren und den kleinsten Gefässen vermehrt; bei dem mit Kartoffelbacillen und dem mit Fäulnissbacillen injicirten Thiere bestand sogar ein erheblich vermehrter Leukocytengehalt in der Leber, so dass oft 3—4 Körperchen hintereinander aufgereiht waren; immerhin kein Vergleich zu dem Bilde, welches die Lunge darbot. Einmal wurde ein grosser Haufen von Leukocyten in einem kleinen Pfortaderdurchschnitt beobachtet. Zerfallserscheinungen waren weder in der Lunge noch in der Leber nachzuweisen. In der Niere war niemals eine Vermehrung der Leukocyten zu finden.

Auch bei den Thieren, bei welchen combinirte Eingriffe stattgefunden hatten, wurden zum Theil mikroskopische Untersuchungen angestellt; so bei Thier No. 82, welches zuerst subcutan Milzextract und nach eingetretener Hyperleukocytose intra-



venös Milzextract erhalten hatte. Die Leukocytenzahl war nach der zweiten Injection gesunken und hatte sich dann ungefähr bis zur Norm wieder erhoben, als das Thier starb. Die Lunge wies zahlreiche Leukocyten auf.

Ebenso beim Thier No. 80, bei welchem gleichfalls zuerst subcutan Hyper-, dann intravenös Hypoleukocytose erzeugt war, welche schliesslich in mässige Hyperleukocytose übergegangen war.

Beim Thier No. 74 war eine intravenöse Milzextractinjection gegeben und im ansteigenden Ast der Leukocytose noch einmal wiederholt worden. Bald darauf Tod, während die Leukocytenzahl fast das Normale wieder erreicht hat. Die Lungen ergaben starken Leukocytengehalt.

Beim Thier No. 71 war im Stadium der Hypoleukocytose, welche durch intravenöse Milzextractinjection erzeugt war, gleichfalls noch einmal intravenös injicirt worden. Als das Thier getödtet wurde, hatte die Leukocytenzahl noch längst nicht die Norm wieder erreicht. Leber und Niere erwiesen sich als sehr leukocytenarm, während die Lunge das übliche Bild der Leukocytenanhäufung darbot.

Ein Thier hatte nach vorhergegangener subcutaner Milzextractinjection im Beginn des ansteigenden Astes der Leukocytose eine intravenöse Injection erhalten, welche schliesslich eine starke Hyperleukocytose herbeiführte. Die Lungen zeigten einen colossalen Leukocytenreichthum.

Aus diesen Befunden geht also hervor, dass auch nach den combinirten Eingriffen die mikroskopischen Verhältnisse durchweg denjenigen entsprachen, wie sie sich nach den einfachen Injectionen gestaltet hatten.

Combination differenter Injectionen.

Nachdem wir durch die mikroskopischen Untersuchungen zu den eben geschilderten Resultaten gelangt waren, mussten wir der Frage der chemotaktischen Einflüsse näher treten. Zu dem Zweck beobachteten wir zunächst, ob und welche Erscheinungen hervorgerufen würden, wenn man in den verschiedenen Stadien der durch eine einmalige Injection bedingten Leukocytose-Veränderungen von Neuem injicirt; ferner untersuchten wir, in welcher Weise excessiv hohe Dosen die Leukocytose beeinflussten; alsdann betrachteten wir die Wirküngsweise einer Injectionssubstanz auf die Leukocytenzahl, nachdem wir die gleiche Substanz schon vorher in sehr geringer Dosis in die Säftemasse eingeführt hatten; endlich injicirten wir innerhalb von kleinen Zeitintervallen kleine Dosen derselben Substanz.

No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			3. October.	7200	
70.	Intravenöse Injection im Stadium der Hypoleukocytose.	Injection 8 ccm Milzextract in die l. Vena jug. ext.	1.29.30 Nachm.	Inj.	
			„ 29.45 „	6800	
			„ 32.55 „	800!	
			„ 38. 5 „	1200	



No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.*)	Allgemeine Bemerkungen.

20 Std. nach der Injection 25400 Leukocyten in der Ohrvene.

Bei • intravenöse Injection von 8 ccm Milzextract;
bei + von Neuem intravenöse Injection von 8 ccm Milzextract.

No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.*)	Allgemeine Bemerkungen.
		Injection 8 ccm in dieselbe Vene.	1.43.30 Nachm.	Inj.	
			„ 44.— „	1200	
			„ 46.10 „	400	
			„ 48. 5 „	800	
			„ 49.55 „	200!	
			„ 52.18 „	1200	
			„ 53.— „	1000	
			„ 56.55 „	1600	
			„ 58.15 „	2200	
			2. 2.45 „	2000	
			„ 5.— „	3400	
			„ 8.15 „	4000	
			„ 11. 5 „	3600	
			„ 15.15 „	4200	
			„ 17.40 „	4000	
			„ 20.45 „	3400	
			„ 23.40 „	4200	
			„ 35.35 „	3800	
			„ 39.15 „	4000	
			„ 44. 5 „	4600	
			„ 54.10 „	5400	
			„ 58.50 „	4800	Noch nach 2 Std. 9 M. nicht die normale Zahl der Leukocyten.
			3.10.15 „	5200	
			„ 22.— „	5000	
			„ 33.50 „	6400	
			„ 47.10 „	Ohrvene 9700	
			4. October. 10.—.— Vorm.	do. 25400	Thier munter.
71.	Wie No. 70.	Injection 8 ccm Milzextract in die l. Vena ing. ext.	8. December. 2.31.— Nachm.	5800 Inj.	
			2.36.30 „	1200	
			„ 37.— „	1400	

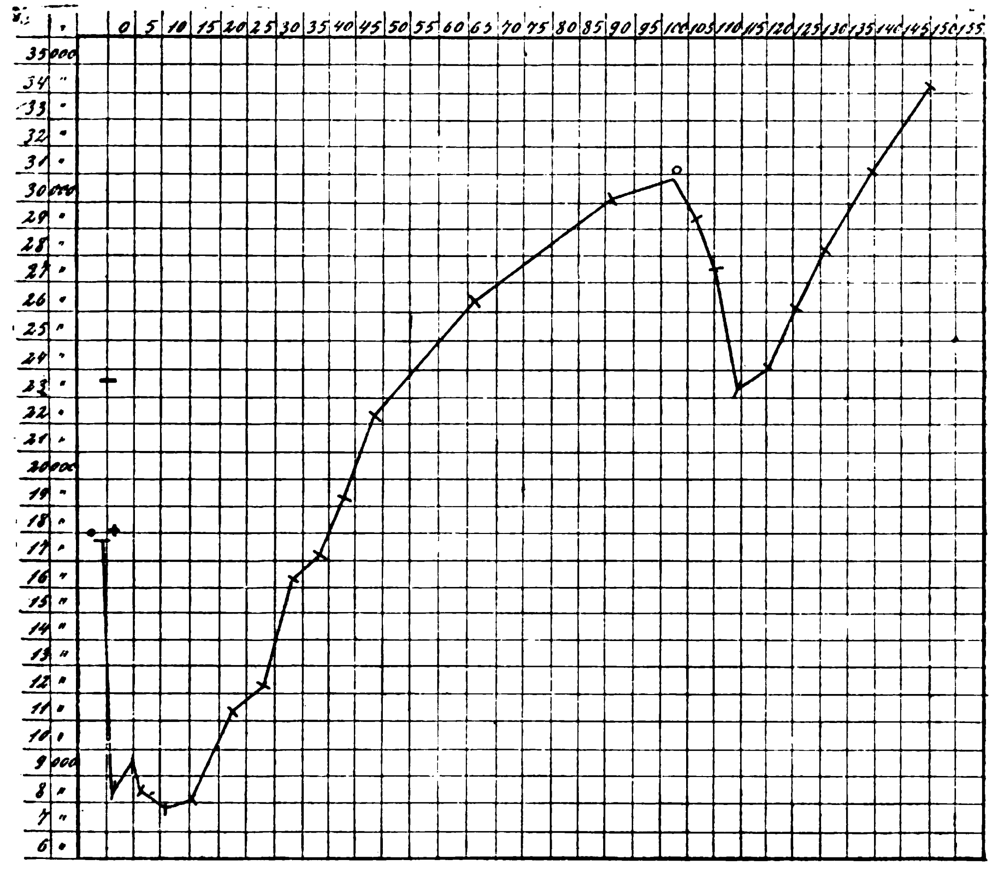
*) Die Zahl der Leukocyten bezieht sich, falls keine besonderen Angaben gemacht sind, auf die aus der Vena femoralis angestellten Zählungen.

No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		Injection 8 ccm Milzextract in dieselbe Vene.	2.39.30 Nachm.	Inj.	
			„ 41. 5 „	1000	
			„ 43.30 „	600!	
			„ 45.10 „	1200	
			„ 48.50 „	1400	
			„ 53.30 „	1200	
			„ 58.— „	2000	
			3. 2.55 „	2400	Nach 1 St. 17 M. noch starke Hypoleukocytose.
			„ 10.45 „	3200	
			„ 20.20 „	2400	
			„ 34.20 „	3000	
			„ 48.45 „	3400	Thier wird für die mikroskop. Untersuchungen getödtet.
			13. November.		
72.	Wie No. 70.		1.30.— Nachm.	Ohrvene 10200	
		Injection 6 ccm Milzextract subcutan unter die Bauchhaut.	1.45.— „	Inj.	
			5.30.— „	do. 3800	
			„ 58.— „	do. 3000	
		Injection 7 1/2 ccm Milzextract in die l. Vena jug. ext.	6. 3. 5 „	Inj.	
			„ 4.43 „	1200	
			„ 6.12 „	1400	
			„ 11.41 „	800!	
			„ 15.38 „	—	Noch nach 53 Min. starke Hypoleukocytose.
			„ 19.18 „	1200	
			„ 29.25 „	1800	
			„ 31.36 „	2400	
			„ 41.52 „	2000	
			„ 49.28 „	2400	
			„ 56.56 „	2800	Thier wird für die mikroskop. Untersuchungen getödtet.
73.	Intravenöse Injection bei eben beginnender ansteigender Leukocytose.		2.30.— Nachm.	6200	
		Injection 8 ccm Milzextract in die l. Vena jug. ext.	„ 42.10 „	Inj.	
			„ 45.40 „	2200	
			„ 57.50 „	2000	
			3. 6.— „	3000	
		Injection 8 ccm Milzextract in dieselbe Vene.	„ 13.30 „	Inj.	Nach der 2. Injection fehlt nicht nur die Abnahme der Leukocyten, vielmehr tritt deutlich ein schnelleres Ansteigen ein, so dass nach circa 46 1/2 Min. das 3 1/2-fache der ursprünglichen Zahl erreicht ist.
			„ 15.20 „	6600	
			„ 18.40 „	8000	
			„ 25.10 „	10600	
			„ 35.— „	16800	
			„ 45.10 „	18200	
			„ 50.— „	20800	
			4.—.— „	22000	
			„ 18.30 „	24400	
74.	Wie No. 73.		2.—.— Nachm.	7800	
		Injection 8 ccm Milzextract in die l. Vena jug. ext.	„ 12. 8 „	Inj.	
			„ 15.30 „	2200	
			„ 17.40 „	1800	
			„ 20.35 „	2200	



No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			2.24. 5 Nachm.	3000	Während nach der 1. Injection innerhalb 3 Min. eine deutliche Hypoleukocytose eintrat, ist nach der 2. eine Abnahme nicht bemerkbar.
			„ 27.40 „	3400	
			„ 34. 5 „	3600	
			„ 38. 5 „	5000	
		Injection 8 ccm Milzextract in die l. Vena jug. ext.	„ 42.25 „	Inj.	
			„ 43.10 „	6000	
			„ 44. 5 „	5600	
			„ 45.— „	—	Athmung sistirt.
			„ 46.10 „	6800	
			„ 47.— „	Tod.	Thier stirbt spontan.
75.			5. December.		
	Wie No. 73.		5.45.— Nachm.	6000	
		Injection 8 ccm Milzextract in die l. Vena jug. ext.	„ 52.15 „	Inj.	
			„ 55.45 „	2000	
			„ 58.17 „	800!	
			6. 3.55 „	1600	
			„ 10. 5 „	2600	
			„ 14.50 „	3600	
		Dito.	„ 18.25 „	Inj.	
			„ 19.43 „	4200	Nach der 2. Injection trat nicht nur keine Abnahme ein, sondern die Leukocytose wuchs steil an, so dass nach 53 Min. beinahe das 4 fache der ursprünglichen Zahl erreicht war.
			„ 20.35 „	3800	
			„ 22.30 „	4400	
			„ 22.30 „	6400	
			„ 24.35 „	8600	
			„ 29.— „	10800	
			„ 31.45 „	12400	
			„ 37.53 „	18400	
			„ 48.30 „	20400	
			7.11.15 „	23200	Thier für die mikroskopischen Untersuchungen getödtet.
			24. October.	Ohrvene 9800	
76.	Wie No. 73.	Injection 10 ccm Milzextract subcutan unter die Bauchhaut.	8.—.— Vorm.	Inj.	
			1.43.— Nachm.	4400	
		Injection 10 ccm Milzextract in die l. V. jug. ext.	„ 57.— „	Inj.	—
			„ 57.45 „	4000	
			2.—.25 „	5600	
			„ 3.55 „	7400	
			„ 7.30 „	9800	
			„ 11. 5 „	10400	
			„ 15.30 „	11000	
			„ 22.30 „	13600	
			„ 27.50 „	15200	
			„ 35.45 „	14600	
			„ 47.30 „	8800	
			„ 50.25 „	7000	
			„ 54.15 „	7800	
			„ 58.10 „	8200	
			3. 3.10 „	7400	
			„ 8.30 „	7200	
			„ 14. 5 „	4200	
			„ 20.35 „	5200	

No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			3.29.30 Nachm.	4600	
			„ 39.30 „	4200	
			„ 51.45 „	2600	
			„ 57. 5 „	3000	
			4. 4.10 „	3800	
			„ 18.10 „	5200	
			„ 20.35 „	5800	
			„ 34.30 „	7000	
			„ 47.30 „	17600	
			„ 57.30 „	10200	
			5.11.15 „	14800	
			8.—.— „	Ohrvene 25400	
				Ohrvene 10400	
			5. October.	5,440000 Eryth.	
77.	Intravenöse bei schon bestehender Hyperleukocytose.	Injection 8 ccm Milzextract in die l. Vena jug. ext.	10.—.— Vorm.	Inj.	
			11.30.— „	Ohrvene 2800	
			2.45.— Nachm.	do. 28600	
		Dito.	„ 47.— „	17800	
				Inj.	
			„ 48.30 „	8400	



4³/₄ Stunden vor Beginn der Curve intraven. Inj. von 8 ccm Milzextract. Bei + zum 2. Male intraven. Inj. von 8 ccm Milzextract. Bei o zum 3. Male ebenso.



No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			2.52.20 Nachm.	9600	
			„ 55.45 „	8600	
			„ 58.30 „	7800!	Das Maximum der Abnahme der Leukocyten nach der 2. Injection ist nach 11 M. erreicht; schon nach 40 Min. 55 Sec. ist ungefähr der zur Zeit der 2. Injection bestehende Grad der Hyperleukocytose wieder vorhanden.
			3. 2.— „	8200	
			„ 6.20 „	11600	
			„ 9.45 „	12800	
			„ 13.30 „	16400	
			„ 18.— „	17400	
			„ 21.15 „	19200	
			„ 25.30 „	5,800000 Eryth.	
			„ 27.55 „	22600	
			„ 45.30 „	26400	
			„ 55.30 „	Ohrvene 33400	
			4.15.30 „	30400	
		Injection 3 ccm Milzextract in die l. V. jug. ext.	„ 32.— „	Inj.	
			„ 35.15 „	29600	Nach der 3. Injection nur geringgradige Abnahme der Leukocytenzahl — 8 Min. 50 Sec. danach. Nach 40 Min. 30 Sec. ist die zur Zeit der 3. Injection vorhandene Zahl wieder erreicht.
			„ 38.— „	27200	
			„ 40.50 „	23200!	
			„ 45.10 „	24200	
			„ 52. 5 „	26400	
			„ 58.15 „	28200	
			5.12.30 „	31200	
			„ 15.— „	34400	Der Versuch zeigt also die Erschöpfung der depressorischen Wirkung (Wirkung auf Hypoleukocytose) wiederholter Injectionen bei bestehender Hyperleukocytose.
			6. October.		
			10.—.— Vorm.	Ohrvene 24600	
78.	Wie No. 77.		9.—.— Vorm.	Ohrvene 8800	Wunde wird wieder vernäht, Thier vollkommen munter.
		Injection 3 ccm Milzextract in die l. V. jug. ext.		Inj.	
			12.45.— Nachm.	Ohrvene 19800	Thier von neuem narkotisirt und operirt.
		Dito.	1.16.40 „	Inj.	
			„ 17.18 „	12000	
			„ 18.50 „	9600	Das Maximum der geringgradigen Abnahme der Leukocyten nach der 2. Injection ist nach 5 M. erreicht; schon nach ca. 30 Min. ist der zur Zeit der 2. Injection vorhandene Grad der Hyperleukocytose wieder erreicht.
			„ 21.45 „	8800!	
			„ 24. 5 „	10000	
			„ 26.50 „	12400	
			„ 30. 5 „	15600	
			„ 36.— „	19200	
			„ 39.40 „	20800	
			„ 44.35 „	22400	
			„ 54.— „	23600	
			2.—.— „	24200	Thier wird für die mikroskopischen Untersuchungen getödtet.

No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			13. October.		
79.	Wie No. 77.	Injection 10 ccm Milzextract subcutan unter die Bauchhaut.	7.—.— Abends.	Inj.	
			14. October.		
			1.—.— Nachm.	Ohrvene 27400	
		Injection 8 ccm Milzextract in die l. Vena jug. ext.	„ 59.— „	Inj.	
			2. 1.24 „	4800	Nachdem eine starke Hyperleukocytose durch subcutane Injection erzielt ist, bewirkt eine erneute nunmehr intravenös gegebene eine hochgradige Abnahme der Leukocytenzahl: erst nach ca. 1.10 Std. ist der zur Zeit der zweiten Injection bestehende Grad der Hyperleukocytose wieder erreicht.
			„ 3.30 „	3200	
			„ 6.— „	2200	
			„ 8.25 „	2800	
			„ 11.10 „	1800!	
			„ 14.10 „	3000	
			„ 17.15 „	3800	
			„ 21.15 „	5400	
			„ 26.10 „	5800	
			„ 33. 5 „	10600	
			„ 46.15 „	15800	
			„ 56.40 „	16600	
			3. 3.50 „	20800	
			„ 30.25 „	31200	
		Injection 1 ccm einer sehr dichten Aufschwem- von Fäulniss-Bacillen.	4.—.— „	Inj.	Eine jetzt erfolgende Injection von Fäulnissbacillen hat eine enorme Hypoleukocytose zur Folge.
			„ 20.24 „	1800	Thier wird für die mikroskopischen Untersuchungen getödtet.
			„ 31.— „	800!	
			28. October.		
80.	Wie No. 77.	Injection 8 ccm Milzextract subcutan unter die Bauchhaut.	8.—.— Abends.	Inj.	
			29. October.		
			5.15.— Nachm.	Ohrvene 20800	
		Injection 8 ccm Milzextract in die l. V. jug. ext.	„ 21.25 „	Inj.	
			„ 22.35 „	7600	Nachdem die Hyperleukocytose durch subcutane Injection erzielt ist, veranlasst eine nunmehr intravenös eingeführte eine starke und schnelle Abnahme: derselben folgt bald eine Zunahme der Leukocyten bis ungefähr auf das ursprüngliche Maass der Hyperleukocytose, alsdann aber ohne weiteren Eingriff ein erneutes Absinken und schliesslich wieder Ansteigen.
			„ 24.30 „	5800!	
			„ 27.— „	6600	
			„ 30.55 „	7800	
			„ 33.35 „	10800	
			„ 37.30 „	14800	
			„ 43.45 „	14000	
			„ 48.15 „	15600!	
			„ 54.45 „	10600	
			„ 59.40 „	11400	
			6. 3.50 „	9600	
			„ 10.25 „	9200	
			„ 15.30 „	10400	
			„ 22.37 „	9800	
			„ 30.15 „	12000	
			„ 35.55 „	13600	Thier stirbt.

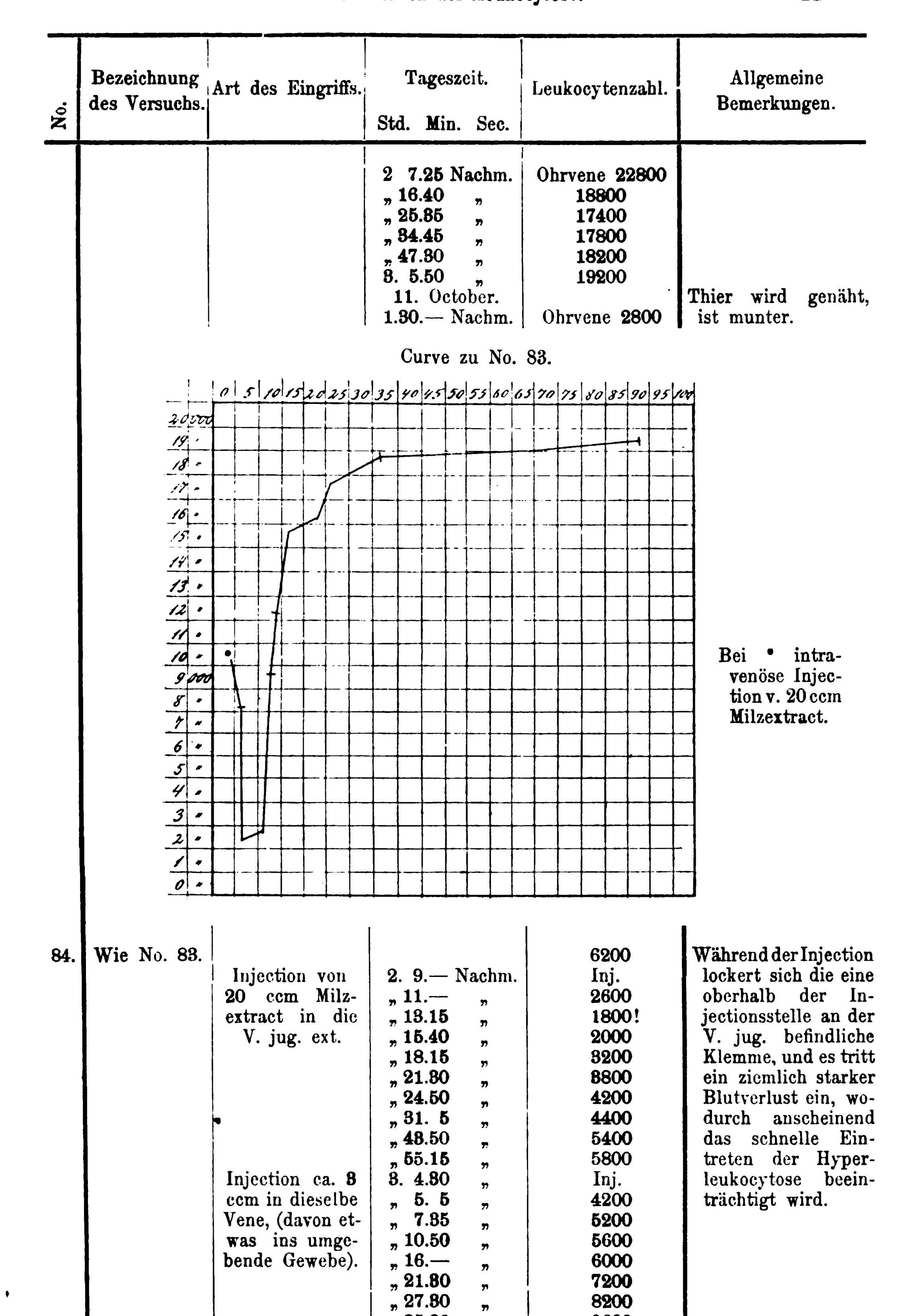


No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			17. November.		
81.	Wie No. 77.	Injection 10 ccm Milzextract subcutan unter die Bauchhaut.	1.—.— Nachm.	Inj.	
			18. November.		
			1.30.— Nachm.	22400	
		Injection 8 ccm Milzextract in die l. V. jug. ext.	„ 49.— „	Inj.	
			„ 49.30 „	15200	
			„ 51.10 „	7800	
			„ 53.25 „	5800	
			„ 56.50 „	5200!	
			2. 1.— „	6600	
			„ 10.— „	9800	
			„ 21. 9 „	12000	
			„ 33.10 „	17200!	Unter denselben Bedingungen tritt wieder derselbe merkwürdige Verlauf der Leukocytose ein; nur ist die secundäre Abnahme noch steiler.
			„ 54.— „	8200	
			3. 5.15 „	2200!	
			„ 12. 2 „	2800	
			„ 17.20 „	5400	
			„ 23.10 „	4800	
			„ 31.29 „	5800	
			„ 44.30 „	6200	
			„ 54.15 „	8000	
			4. 7.— „	9400	
			„ 26.— „	10200	
			„ 40.— „	9800	
			19. November.		
			10.30.— Vorm.	Ohrvene 23600	
			20. October.		
82.	Wie No. 77.	Injection 8 ccm Milzextract subcutan unter die Bauchhaut.	5.—.— Nachm.	Ohrvene 10600	
				Inj.	
			21. October.	do. 22600	Der Kaninchenhalter war unachtsamer Weise überheizt: Temperatur des Thieres betrug 43°; Versuchsthier hatte sehr starke Wärmedyspnoe und starb daran.
			2.30.— Nachm.	16800	
		Injection 8 ccm Milzextract in die l. V. jug. ext.	„ 54.30 „	Inj.	
			„ 56.10 „	9400	
			„ 59.55 „	3000	Starke Abnahme nach der 2. Injection.
			3. 6.— „	2400	
			„ 13.30 „	4600	
			„ 23.50 „	6800	Thier stirbt.
			10. October.	10600	
83.	Injection von einer excessiv hohen Dosis.	Injection von 20 ccm Milzextract in die Vena jug. ext.	1.33.— Nachm.	Inj.	
			„ 39.— „	8400	
			„ 42.40 „	2400!	Maximum der Hypoleukocytose 4 Min. 40 Sec. nach der Injection; schon 14 M. danach mehr als die ursprüngliche Zahl: rapides Ansteigen.
			„ 45.35 „	2800	
			„ 49.15 „	9800	
			„ 52.15 „	12200	
			„ 54.45 „	15800	
			„ 57.55 „	16400	
			2. 2.50 „	17800	



No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			2 7.25 Nachm.	Ohrvene 22800	
			„ 16.40 „	18800	
			„ 25.35 „	17400	
			„ 34.45 „	17800	
			„ 47.30 „	18200	
			3. 5.50 „	19200	
			11. October.		Thier wird genäht,
			1.30.— Nachm.	Ohrvene 2800	ist munter.

Curve zu No. 83.



Bei • intravenöse Injection v. 20 ccm Milzextract.

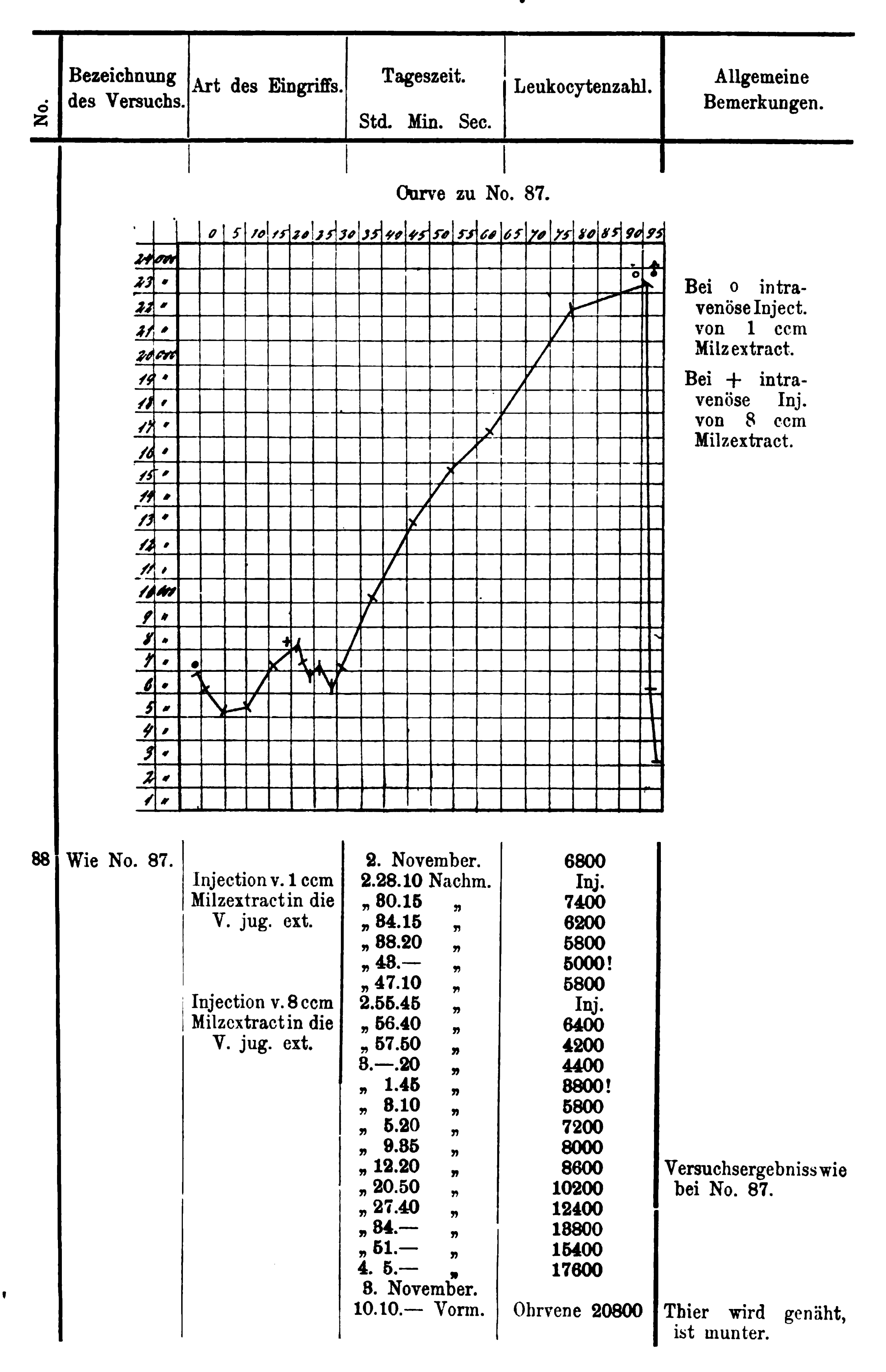
No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
84.	Wie No. 83.			6200	Während der Injection
		Injection von 20 ccm Milzextract in die V. jug. ext.	2. 9.— Nachm.	Inj.	lockert sich die eine
			„ 11.— „	2600	oberhalb der In-
			„ 13.15 „	1800!	jectionsstelle an der
			„ 15.40 „	2000	V. jug. befindliche
			„ 18.15 „	3200	Klemme, und es tritt
			„ 21.30 „	3800	ein ziemlich starker
			„ 24.50 „	4200	Blutverlust ein, wo-
			„ 31. 5 „	4400	durch anscheinend
			„ 43.50 „	5400	das schnelle Ein-
			„ 55.15 „	5800	treten der Hyper-
		Injection ca. 3 ccm in dieselbe Vene, (davon etwas ins umgebende Gewebe).	3. 4.30 „	Inj.	leukocytose beein-
			„ 5. 5 „	4200	trächtigt wird.
			„ 7.35 „	5200	
			„ 10.50 „	5600	
			„ 16.— „	6000	
			„ 21.30 „	7200	
			„ 27.30 „	8200	
			„ 35.30 „	9600	

No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
		Injection von 6 ccm einer sehr dichten Aufschwemmung von Pneumococcen.	3.51.30 Nachm.	Inj.	
			„ 51.50 „	10800	
			„ 53.15 „	1600!	Thier wird für die mikroskopischen Untersuchungen getödtet.
			18. October.	7000	Herausnahme eines grossen Stückes der einen Femoralvene behufs Härtung; dabei trotz grosser Vorsichtsmassregeln ziemlich starker Blutverlust, wodurch wohl wieder das langsame Ansteigen der Leukocytose zu erklären ist.
85.	Wie No. 83.	Injection 20 ccm Milzextract in die Vena jug. ext.	1.59.45 Nachm.	Inj.	
			2.—.20 „	1200	
			„ 1.50 „	1200	
			„ 5.45 „	1600	
			„ 9.— „	1000!	
			„ 11.30 „	2400	
			„ 15.55 „	3800	
			„ 29.30 „	5200	
			„ 30.20 „	4800	
			„ 44.25 „	5800	
			3. 1.50 „	6400	
			„ 22.37 „	7200	
			„ 45.44 „	8800	Thier stirbt.
86.	Wie No. 83.			7400	
		Injection von 20 ccm Milzextract in die V. jug. ext.	2.22.— Nachm.	Inj.	Thier wird unmittelbar nach der Injection äusserst dyspnoisch und stirbt kurze Zeit darauf, da die Injection zu schnell ausgeführt wurde.
			„ 24.25 „	2200!	
				Ohrvene 9800	
87.	Injection einer grösseren nach einer kleinen Dosis.		30. October.	6800	
		Injection von 1 ccm Milzextract in die Vena jug. ext.	2.19.30 Nachm.	Inj.	
			„ 21.30 „	6400	
			„ 25.10 „	5200!	
			„ 30. 5 „	5400	
			„ 34.55 „	7400	
		Injection von 3 ccm derselben Substanz in dieselbe Vene.	2.41.— Nachm.	Inj.	
			„ 41.30 „	8400	Nachdem durch eine Injection von 1 ccm eine geringe abnehmende u. weiterhin wieder zunehmende Leukocytose erzeugt ist, bringt eine zweite grössere Injection, welche primär injicirt eine starke Abnahme der Leukocyten ergeben würde, eine nur geringgradige hervor (— 3 M. danach); alsdann ziemlich schneller Anstieg (nach circa 40 Min. über das 3 fache). Thier wird für die mikroskopischen Untersuchungen getödtet.
			„ 42.55 „	7800	
			„ 44. 5 „	6800	
			„ 45.50 „	7200	
			„ 49.— „	6200!	
			„ 50.30 „	7000	
			„ 54.10 „	10200	
			„ 57.30 „	13400	
			3. 4.30 „	15800	
			„ 9.35 „	17200	
			„ 20.35 „	22400!	
			„ 35.45 „	23200	
		Injection 12 ccm einer sehr dichten Aufschwemmung von Kartoffelbacillus.		Inj.	
			„ 45.— „	6200	
			„ 46.— „	3200!	



No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.

Curve zu No. 87.

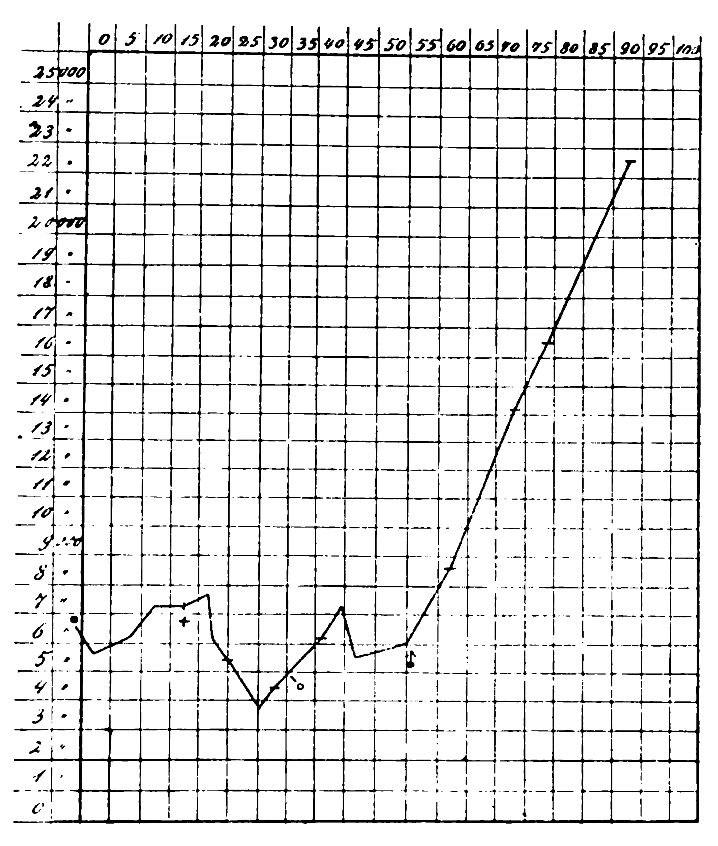


Bei o intravenöse Inject. von 1 ccm Milzextract.

Bei + intravenöse Inj. von 8 ccm Milzextract.

No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
88	Wie No. 87.		2. November.	6800	
		Injection v. 1 ccm Milzextract in die V. jug. ext.	2.28.10 Nachm.	Inj.	
			„ 30.15 „	7400	
			„ 34.15 „	6200	
			„ 38.20 „	5800	
			„ 43.— „	5000!	
			„ 47.10 „	5800	
		Injection v. 8 ccm Milzextract in die V. jug. ext.	2.55.45 „	Inj.	
			„ 56.40 „	6400	
			„ 57.50 „	4200	
			3.—.20 „	4400	
			„ 1.45 „	3800!	
			„ 3.10 „	5800	
			„ 5.20 „	7200	
			„ 9.35 „	8000	
			„ 12.20 „	8600	Versuchsergebniss wie bei No. 87.
			„ 20.50 „	10200	
			„ 27.40 „	12400	
			„ 34.— „	13800	
			„ 51.— „	15400	
			4. 5.— „	17600	
			3. November.		
			10.10.— Vorm.	Ohrvene 20800	Thier wird genäht, ist munter.

No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			3. November.	6600	
89.	Injection von kleinenDosen in kurzen Zeitintervallen.	Injection 1 ccm Milzextractin die Vena jug. ext.	3.42.27 Nachm.	Inj.	
			„ 43.54 „	5800!	
			„ 49.15 „	6200	
			„ 54.39 „	7200	
			4.—.34 „	7400	
		Dito 2 ccm.	„ 6.45 „	Inj.	
			„ 7.— „	7800	
			„ 8.47 „	6200	
			„ 9.50 „	5400!	Durch die kleinen Dosen werden nur geringgrad. Abnahmen der Leukocytose erzielt, schliesslich tritt eine zu diesen Abnahmen unverhältnissmässig hohe Hyperleukocytose ein.
			„ 14.53 „	3800	
			„ 17.42 „	4600	
		Dito 2 ccm.	„ 22.50 „	Inj.	
			„ 24.10 „	6200	
			„ 26.22 „	7200	
			„ 28.53 „	5400!	
			„ 34.57 „	6000	
		Dito $^1/_2$ ccm.	„ 40.23 „	Inj.	
			„ 41.22 „	8600	
			„ 46.33 „	14400	
			„ 50.27 „	16800	
			5. 1.51 „	22600!	
			4. November.	Ohrvene 23200	
			9.—.— Vorm.		Thier wird genäht, ist munter.
			6.20.— Nachm.	do. 14600	



No.	Bezeichnung des Versuchs.	Art des Eingriffs.	Tageszeit. Std. Min. Sec.	Leukocytenzahl.	Allgemeine Bemerkungen.
			6. November.	5400	
90.	Wie No. 89.	Injection v. 1 ccm Milzextract in die Vena jug. ext.	3.43.10 Nachm.	Inj.	
			„ 44.15 „	6000	
			„ 48.10 „	5000	
			„ 52.50 „	4400!	
			„ 57.50 „	4800	
		Dito.	4. 2.— „	Inj.	
			„ 3.20 „	5400	
			„ 7.30 „	3800!	
			„ 10.30 „	4200	
			„ 14.50 „	6200	
			„ 20.20 „	7200	
			„ 24.10 „	7800	
			„ 28.50 „	7600	
			„ 34.30 „	8400	
			„ 42.30 „	8800	
		Dito ¼ ccm.	„ 47.40 „	Inj.	
			„ 48.50 „	9000	Versuchsergebniss wie No. 89.
			„ 53.20 „	8600!	
			„ 59.— „	9400	
		Dito ½ ccm.	5. 2.30 „	Inj.	
			„ 4.50 „	10000	
			„ 8.48 „	9600	
		Dito 0,1 ccm.	„ 14.40 „	Inj.	
			„ 16.10 „	10800	
			„ 20. 5 „	11400	
			„ 29.35 „	11800	
			7. November.		
			9.45.— Vorm.	Ohrvene 19800	Thier wird genäht, ist munter.

Bei • intraven. Inj. von 1 ccm Milzextract. Bei + ebenso. Bei ○ intraven. Inj. von ¼ ccm Milzextr. Bei ↥ intraven. Inj. v. ½ ccm Milzextr. Bei ↥̥ intrav. Inj. v. 0,1 ccm M.-E.



Fassen wir die in vorstehenden Versuchen mitgetheilten Resultate zusammen, so haben wir Folgendes gefunden:

Wenn man die gleiche Substanz in ungefähr derselben Dosis zu einer Zeit injicirt, in welcher nach der ersten intravenösen Injection die Hypoleukocytose stark entwickelt ist, so wird dieselbe dadurch *in ihrer Gesammtdauer wesentlich verlängert; der Anstieg erfolgt nur allmälig*, bedeutend langsamer als nach einer einmaligen Injection. Ganz analog gestaltet sich das Verhältniss, wenn die erste Injection subcutan ausgeführt und eine zweite zur Zeit der durch die erste hervorgerufenen Hypoleukocytose intravenös gegeben wird.

Aendert man die Versuchsbedingungen so, dass man die zweite Injection erst dann ausführt, wenn die durch die erste Injection bedingte Verminderung der Leukocyten ihren Höhepunkt überschritten hat, die Zahl derselben sich also schon im aufsteigenden Ast befindet, so treten ganz andere Verhältnisse ein. Nach der zweiten Injection ist eine *erneute Hypoleukocytose kaum mehr zu constatiren*, die Leukocytose steigt *constant und steil in die Höhe*. Wenn die erste Injection aber subcutan gegeben wird, so kommt es nach der zweiten, falls sie unter den vorgenannten Bedingungen applicirt wird, zunächst zwar auch zu einem schnellen Anstieg; derselbe macht aber bald einer secundären Senkung Platz, welche einige Zeit andauert, bis schliesslich auch hier eine beträchtliche Hyperleukocytose eintritt.

Wenn man endlich die zweite Injection im Stadium der voll entwickelten Hyperleukocytose applicirt, so kommt es allerdings nochmals zu einer Hypoleukocytose; dieselbe ist aber *relativ weit geringer und dauert vor allem bedeutend kürzere Zeit an*, als wenn die gleiche Dosis primär injicirt wird. Auch wenn die erste Injection subcutan gegeben wird, gestaltet sich der zeitliche Verlauf in ähnlicher Weise, nur dass die Hypoleukocytose etwas beträchtlicher ist als im ersten Fall und dass gelegentlich auch hier eine secundäre Senkung eintritt. Wenn man aber statt der gleichen Substanz bei der zweiten bezw. dritten Injection eine bestimmte andere, z. B. Aufschwemmung von Fäulnissbacillen einführt, wie dies zum Zwecke anderer, hier nicht näher zu erläuternder Untersuchungen geschah[1]), so erfolgt trotz einer ausserordentlich hohen Hyperleukocytose sehr bald nach der Injection eine Hypoleukocytose bis auf wenige Tausend, ja sogar unter Tausend.

In einer anderen Reihe von Versuchen injicirten wir die ganze Menge der bisher in verschiedenen Zeiträumen vertheilten Substanz, ca. 20 ccm, also das 2—3 fache der üblichen Dosis auf einmal intra-

[1]) Vergl. R. F. *Müller*, Ueber das Verhalten der Leukocytose nach Bacterien-Injectionen. Inaug.-Diss. Berlin. 1894.

venös; das Resultat dieser Injectionen ist, dass danach das Stadium der Hypoleukocytose bedeutend kürzere Zeit andauert als unter gewöhnlichen Bedingungen, die Restitution viel schneller eintritt und danach die Hyperleukocytose äusserst steil ansteigt.

Führt man die betreffende Substanz in geringer Menge in die Säftemasse ein und injicirt nach einiger Zeit von neuem die gleiche Substanz in der gewöhnlichen Dosis, so tritt ein bemerkenswerther Unterschied im zeitlichen Verlauf der Erscheinungen ein: Es kommt nach der zweiten Injection nur zu einer geringen, schnell vorübergehenden Hypoleukocytose; dagegen ist die Hyperleukocytose desto ausgesprochener.

Schliesslich untersuchten wir noch, wie der Vorgang sich abspielt, wenn man kleine Dosen derselben Substanz zu wiederholten Malen in kurzen zeitlichen Abständen injicirt. Das Resultat war, dass es unter diesen Versuchsbedingungen gelingt, das Stadium der Hypoleukocytose fast vollkommen zu vermeiden, wogegen allmälig nach der dritten bis vierten dieser Injectionen eine intensive Hyperleukocytose eintritt.

Dies die Resultate der in dem letzten Capitel angeführten Versuche. Wir wollen nunmehr im Folgenden versuchen, eine Vorstellung über das Wesen der Leukocytose-Veränderungen aus denselben abzuleiten.

Das Wesen der Leukocytose-Veränderungen.

Wir möchten zunächst hier unsere Ansicht über das Wesen der Leukocytoseveränderungen vorwegnehmen, um nachträglich an der Hand unserer Versuche dieselbe zu begründen. Die Anschauungen, zu denen wir auf Grund unserer Versuchsergebnisse geführt wurden, sind folgende:

„Die Hypoleukocytose beruht auf einem Vorgange, welcher darin besteht, dass die Leukocyten — wie es scheint, vorzugsweise die polynucleären — in die Capillaren und kleinsten Gefässe bestimmter Organe getrieben und darin festgehalten werden; eine Zerstörung von weissen Blutkörperchen spielt bei dieser Erscheinung, wenn überhaupt, jedenfalls nur eine untergeordnete Rolle. Die Hyperleukocytose dagegen kommt dadurch zu Stande, dass der in die Lymphbahnen übertretende Stoff einen vermehrten Transport von weissen Blutkörperchen in die Blutbahn bewirkt. Dabei handelt es sich wahrscheinlich nur in geringem Grade um eine Neubildung leukocytärer Elemente; hauptsächlich scheint die Hyperleukocytose daraus zu resultiren, dass aus den blutbereitenden Organen, speciell dem Knochenmarke zahlreiche Elemente, darunter auch



genug polynucleäre, welche daselbst zur Abstossung bereit lagern, in Folge des betreffenden Eingriffs in die Blutbahn geführt werden. Beide Processe, der die Hypo- und der die Hyperleukocytose bedingende, sind demnach an und für sich von einander unabhängig; sie schliessen sich auch gegenseitig nicht aus, vielmehr dauert der erstere noch fort, während der letztere bereits entwickelt ist, so dass die zur Zählung gelangende Leukocytenmenge das Ergebniss beider ineinander spielenden gegensätzlichen Processe darstellt. Dasselbe wird daher je nach den betreffenden Bedingungen in dem einen oder andern Sinne ausfallen.

Diese Erklärung umschliesst jedoch nicht die durch Abkühlung und Shock entstehenden Phänomene.

Was diese betrifft, so glauben wir, dass die hierbei entstehende Hypoleukocytose durch die enorme Anfüllung der kleinsten Gefässe und Capillaren zu Stande kommt, indem ein Theil der Leukocyten allmälig in den Capillaren festgehalten wird. Uebrigens verweisen wir auf S. 415 f.

Die spätere verhältnissmässig geringgradige Hyperleukocytose, welche lange Zeit nach der überstandenen Abkühlung entsteht, ist vielleicht dadurch zu erklären, dass in Folge der Leukocytenansammlungen in den Capillaren gewisse locale Reizzustände hervorgerufen werden, wie dies Lassar (25) in seiner experimentellen Arbeit über die Erkältung erörtert hat, und dass hierdurch nun eine vermehrte Ausfuhr von Leukocyten aus den blutbereitenden Organen veranlasst wird.

Prüfen wir nun, wie sich zu diesen unseren Anschauungen über das Wesen der Leukocytose die der anderen Autoren verhalten. Wenn wir zunächst noch einmal auf die Schulz'sche Lehre zurückkommen, so wird deren Unhaltbarkeit ausser all' den früher angeführten Gründen noch mehr nach den in dem letzten Capitel mitgetheilten Versuchsergebnissen augenscheinlich. Schulz meint, dass die Hypoleukocytose nicht die Folge einer Leukolyse sei. Diese Annahme ist nach unseren Untersuchungen in der That richtig; irrig dagegen ist die Erklärung, welche Schulz für die Erscheinung der Hypoleukocytose giebt; er glaubt, dass die dabei gefundene Minderzahl von Leukocyten in den peripherischen Gefässen durch eine dementsprechende Vermehrung in den centralen ausgeglichen werde. Dies ist nicht zuzugeben; dagegen finden sich die Leukocyten in einem Theile des Capillarsystems zu Massen angehäuft. Umgekehrt erklärt sich Schulz die Hyperleukocytose dadurch, dass er annimmt, in den centralen Gefässen sei eine Hypoleukocytose vorhanden, wenn man in den peripherischen eine Vermehrung constatirt, von einer absoluten Vermehrung der weissen Blutkörperchen sei mithin keine Rede. Dass auch diese Behauptung durch die Versuchsresultate widerlegt wird, zeigten wir bereits; wir weisen hier ausserdem nochmals darauf hin, dass solch' eine absolute Vermehrung



zweifellos stattfindet und dass die Hyperleukocytose nicht etwa dadurch zu erklären ist, dass aus den Capillaren die während der Hypoleukocytose darin festgehaltenen Leukocyten frei werden; denn wie aus unseren Präparaten deutlich hervorgeht, finden wir im Stadium der Hyperleukocytose eine noch weit stärkere Anhäufung weisser Blutkörperchen in den Capillaren, förmliche Thrombenbildungen, welche einmal aus den früher festgehaltenen Leukocyten und zweitens aus den neu eingeführten sich zusammensetzen.

Was die v. Limbeck'sche Theorie betrifft, so kann dieselbe schon deshalb nicht als vollgültig angesehen werden, weil v. Limbeck die Hypoleukocytose nicht in den Kreis seiner Betrachtungen gezogen hat; dies kommt wohl daher, weil er stets erst 4—6 Stunden nach der Injection zum ersten Male zählte. Weiterhin können wir aber auch den stricten Zusammenhang zwischen Exsudation und Leukocytose nicht anerkennen; zugegeben, dass die Hyperleukocytose eine Begleiterscheinung der ersteren ist, so kommt sie doch jedenfalls ohne diese zu Stande; denn wie aus unseren Versuchen ersichtlich ist, haben die subcutan ausgeführten Injectionen mit Organextracten niemals eine Schwellung, geschweige eine Exsudatbildung im Gefolge gehabt, und doch kam es zu einer beträchtlichen Hyperleukocytose. Nur unter einem Gesichtspunkte ist die v. Limbeck'sche Theorie vielleicht zu verwerthen; dass nämlich auf die durch Abkühlung bewirkte Hypo- eine Hyperleukocytose folgt. Wenn man hier die Anhäufung der weissen Blutkörperchen in den Capillaren als local entzündliche Processe auffasst, welche späterhin eine vermehrte Ausfuhr von Leukocyten aus den blutbereitenden Organen bedingen, so kann man im Sinne v. Limbeck's an einen solchen Zusammenhang zwischen Entzündung und Hyperleukocytose denken. Keineswegs aber kann man erstere allein als Ursache der letzteren hinstellen, wie aus unseren Untersuchungen über die specifisch wirksamen Substanzen zur Genüge hervorgeht.

In Bezug auf die Römer'sche Theorie besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen seinen und unseren Annahmen hinsichtlich der Herkunft der Leukocyten bei der Hyperleukocytose. Römer glaubt, dass das Plus dadurch zu Stande komme, dass die injicirte Substanz eine directe Neubildung der weissen Blutkörperchen veranlasse, und zwar ausschliesslich im Venenblute. Was nun die Gründe betrifft, durch welche Römer seine Ansicht zu stützen glaubt, so wollen wir dieselben hier nicht eingehend erörtern, da wir uns hinsichtlich ihrer Widerlegung im Anschluss an unsere Untersuchungen fast vollkommen den von Löwit im betreffenden Capitel seines Buches aufgestellten Gegenbeweisen anschliessen und daher auf diese verweisen. Wir möchten nur hervorheben, dass wir den Römer'schen Versuch mit dem abgeschnittenen Ohre nach den Rieder' und Löwit'schen gleichartigen



Versuchen als vollkommen belanglos ansehen und dass wir die angegebenen Differenzen der Anzahl der Leukocyten im arteriellen und venösen Gebiete als nicht bestehend bezeichnen müssen. Es ist selbstverständlich, dass je nach den Versuchsbedingungen, je nach der Wahl der Injectionsstelle, vor allem je nach der Richtung, in welcher in Bezug auf das Herz die Injection geschieht, zunächst vorübergehende Schwankungen zwischen der Zahl der weissen Blutkörperchen in den Arterien und gleichnamigen Venen eintreten werden (s. Versuch 57); diese Verschiedenheiten sind aber nach kurzer Zeit ausgeglichen, wir finden die Hyperleukocytose sowohl in den Arterien wie in den Venen, wenn auch in ersteren bisweilen von etwas geringerem Grade. Folglich kann man von einer nur im venösen Gebiete stattfindenden Hyperleukocytose nicht reden.

Diese soll daselbst in der Weise zu Stande kommen, dass eine directe Neubildung weisser Blutzellen im strömenden Blute erfolgt. Das müssen wir gleich Löwit absolut verneinen. Unsere microscopischen Untersuchungen über die Regenerationsvorgängo der Leukocyten bei der Hyperleukocytose sowie über das Verhalten der blutbereitenden Organe sind zwar als abgeschlossen nicht zu betrachten; doch können wir aus denselben und auch aus den Römer'schen selbst keinen Anhaltspunkt dafür gewinnen, dass eine Neubildung im strömenden Blute vor sich geht. Unsere Befunde stimmen mit den Löwit'schen darin überein, dass wir zunächst nach überstandener Hypoleukocytose fast ausschliesslich einkernige Zellen antreffen und dass erst allmählich im Verlaufe der Hyperleukocytose ein entschiedenes Ueberwiegen der mehrkernigen eintritt. In bezug auf letzteren Umstand hat Löwit aber wohl nicht genug Werth auf eine Thatsache gelegt, dass nämlich die bei der Hyperleukocytose mehrgefundenen polynucleären Leukocyten vorwiegend eosinophile sind. Wir glauben daher, dass diese polynucleären Zellen nicht sämmtlich aus einer Umwandlung der neueingeführten einkernigen in mehrkernige resultiren, sondern dass es theilweise alte, im Knochenmarke zur Abstossung bereitliegende Leukocyten sind, welche in Folge des durch die Injection veranlassten chemischen Reizes in das circulirende Blut in vermehrter Weise ausgeführt worden sind. Auf diese chemische Reizung werden wir gleich noch ausführlicher zu sprechen kommen; wir möchten hier nur noch einen Befund erklären, auf den hin Römer seine Theorie aufgebaut hat, nämlich die Thrombenbildungen von Leukocyten, welche man öfters in der Gefässbahn bei den verschiedenen Leukocytenveränderungen antrifft. Dies Zusammenkleben weisser Blutkörperchen zu Haufen, das auch wir bisweilen beobachteten, ebenso wie Everard, Demoor, Massart, lässt sich nach unsern Befunden wohl am besten dahin deuten, dass es einzelne aus den Capillaren fortgeschwemmte Thromben sind, wie solche sich in den Präparaten der



Lunge finden. Nach alledem ist die Römer'sche Hypothese über die Art und Weise des Entstehens der bei der Hyperleukocytose mehr gefundenen Leukocyten entschieden zurückzuweisen.

Schliesslich kommen wir zur Löwit'schen Theorie, welche derselbe in so umfassender Weise ausgearbeitet hat und welche auf so zahlreiche Versuchsresultate gestützt etwas sehr verlockendes hat. Dieser Eindruck wird dadurch noch erhöht, dass all die neueren Arbeiten wie auch unsere Versuche die der Hyperleukocytose vorausgehende Hypoleukocytose in den meisten Fällen constatiren konnten, so dass der unmittelbare Zusammenhang dieser beiden Erscheinungen, auf welchen Löwit so grossen Werth legt, in der That vorzuliegen scheint; dieser Zusammenhang besteht nach Löwit in dem Grade, dass das letztere Phänomen ohne das Voraufgehen des ersteren überhaupt unmöglich sei.

Wir haben nun aber durch eine Reihe von Versuchen gezeigt, dass es doch gelingt, wenn auch nur unter besonderen Versuchsmodificationen, die Hyperleukocytose primär zu erzeugen. Auf diese Versuche wollen wir aber jetzt nicht eingehen, sondern uns zunächst mit den Gründen beschäftigen, welche Löwit gegen die chemotactische Ansicht vorbringt. Den Einflüssen der Chemotaxis bei dem Vorgange der Leukocytose spricht Löwit jede Rolle ab. Andrerseits erkennt er aber ausdrücklich an, dass er nicht erklären könne, weshalb die Leukolyse zu einer so hochgradigen Ausfuhr von Leukocyten in das Blut Veranlassung giebt, zu einer Ueberschwemmung mit jugendlichen Zellen aus den Blutzellen-bildenden Organen. Aus welchen Gründen leugnet nun Löwit die chemotactischen Einflüsse auf diese Erscheinungen? Der erste und hauptsächliche ist der, dass er natürlich in seinen Schlüssen auf den Zerfall der Leukocyten Rücksicht nimmt, welcher mit der Erscheinung der durch Injection hervorgerufenen Hypoleukocytose identisch sein soll. Dass diese Annahme eine irrige ist, haben wir wohl in genügend ausführlicher Weise besprochen. Das Hauptargument der Löwit'schen Theorie fällt demnach weg: Ein Zerfall ist es nicht, welcher die Hyperleukocytose hervorruft. Weiterhin führt Löwit gegen die chemotactischen Einflüsse an, dass es auch gelingt, eine Hyperleukocytose durch Abkühlung, Shock etc. zu erzielen, wobei man füglich nicht von chemisch wirksamen Substanzen reden könne, die in das Blut eingeführt auf die Blutzellenausführenden Organe wirken könnten. Den Einwand, welchen Löwit gegen sich selbst erhebt, dass zu dieser Hyperleukocytose vielleicht ein in der vorausgehenden Hypoleukocytose eintretender Zerfall weisser Blutkörperchen, Horbaczewski's Nucleinleukocytose, Veranlassung geben könnte, weisen auch wir zurück. Und zwar aus demselben Grunde wie Löwit: Es findet auch nach Abkühlung und Shock kein Zerfall statt, sondern die danach auftretende Hypoleukocytose beruht wahrscheinlich gleichfalls darauf, dass die Leukocyten an gewissen Stellen des Gefässsystems

zurückgehalten werden. Mithin fällt also auch der in dieser Hinsicht von Löwit vorgebrachte Beweisgrund gegen die Chemotaxis fort. Schliesslich weisen wir nochmals auf die Versuche hin, in denen es uns gelang, eine Hyperleukocytose ohne voraufgehende Hypoleukocytose zu erzielen, also den von Löwit geforderten Nachweis einer Hyperleukocytose zu erbringen, „welche durch chemische Anlockung weisser Blutkörperchen zum Blute in Folge Anwesenheit bestimmter als Lockmittel dienender Substanzen im Blute ausgelöst wird."

Wir haben bei der Erörterung der verschiedenen Hypothesen über die Leukocytose und bei Zurückweisung der von den betreffenden Autoren hierfür aufgestellten Beweisgründe schon grösstentheils diejenigen erwähnt, welche für unsere Voraussetzungen über das Zustandekommen der Hypo- und Hyperleukocytose sprechen. Es erübrigt noch einiges aus unserm Versuchsmaterial sowie aus der Litteratur hinzuzufügen, um unsere Annahmen weiterhin zu stützen.

Von Schriften über die Chemotaxis, welche unser Gebiet berühren, ist vor allem die Pfeffer'sche (26) Arbeit zu nennen. Seine Auffassung über positiven und negativen Chemotropismus ist gerade in bezug auf den von uns hier behandelten Vorgang von grösster Wichtigkeit. Die so merkwürdige Wirkung gewisser Substanzen auf pflanzliche und thierische Zellen, welche durch die bedeutsamen Untersuchungen von Pfeffer und Stahl aufgeklärt worden ist, wurde bald darauf auch für die Leukocyten nachgewiesen. Von den verschiedensten Seiten wie Leber, (27) Massart und Bordet (28), Pekelharing (29), Hüpppe und Scholl (30), v. Limbeck, Rieder, Steinhaus (31), Gabritschewsky (32), Stahl und Stange, Ribbert, Hess (33) und Lubarsch, Everard, Demoor und Massart, Bouchard (34), Metchnikoff, Michelson, Botkin (35), Emelianow, Hertwig (36) u. A., wurde auf die wichtige Rolle hingewiesen, welche bestimmte in den Organismus eingeführte Substanzen für die Leukocyten haben. Es zeigte sich bald, dass es nicht etwa die Microorganismen oder, wie Werigo z. B. für einen Theil der Erscheinungeu behauptet, nur corpusculäre Elemente sind, welche die Erscheinung der Chemotaxis hervorrufen, sondern dass vielmehr die Stoffwechselprodukte der Bacterien dies noch in weit höherem Maasse vermögen. Diese Eigenschaft wurde dann auch für andere Substanzen in Anspruch genommen, von uns für die auf die Leukocytose wirksamen Organextracte der Milz, des Knochenmarks und der Thymusdrüse. Die thatsächlichen Phänomene, welche durch die vorgenannten Extracte in bezug auf die Leukocytose zu Stande kommen, haben wir im Vorgehenden ausführlich auseindergesetzt und vor allem unsere Annahme von dem Bestehen der zwei Processe bei diesen Vorgängen begründet. Wenn wir nun weiterhin versuchen, eine Aufklärung für die Einflüsse dieser Substanzen auf die weissen Blutkörperchen zu geben, so möchten wir sie mit Hertwig dahin deuten,



dass wir einen bestimmten Schwellenwerth annehmen; dadurch lassen sich wohl die verschiedenen Erscheinungen, welche sich nach den betreffenden Injectionen abspielen, in ihrer so grossen Mannigfaltigkeit am besten verstehen. Wir würden danach folgende Zustände zu unterscheiden haben:

1. Bringen wir eine Substanz in ganz geringen Dosen in den Organismus, speciell in die Blutbahn, so wird die abstossende Wirkung derselben auf die Leukocyten in Folge der geringen Concentration eine sehr geringe sein. Wenn wir nun diese kleinen Dosen in gewissen Zeitintervallen wiederholen, so tritt allmälig die anlockende Wirkung immer mehr hervor; jede einzelne Injection bedingt einen gewissen Reiz auf die blutbereitenden Organe, und so werden wir als Schlusseffect zu einer beträchtlichen Hyperleukocytose gelangen. (Versuch 89, 90.)

2. Wenn wir eine mässig starke Dosis (bei unseren Extracten 6 bis 8 ccm) injiciren, so wird zunächst die capillarattractive Wirkung auf die Leukocyten erzeugt werden; dieselben werden in die Capillaren gedrängt und darin festgehalten. Allmälig kehrt sich das Verhältniss aber um; die betreffende Substanz hat sich nach geraumer Zeit in der Säftemasse vertheilt und hat ihren hohen Concentrationsgrad und damit ihre abstossende Kraft verloren, so dass sie nunmehr die blutbereitenden Organe zur Ausfuhr theils neuer theils darin zur Abstossung bereit lagernder Elemente anregen kann.

3. Ein dritter Fall ist der, dass wir eine excessiv hohe Dosis einverleiben. Hier muss naturgemäss die abstossende Kraft zunächst sehr gross sein; andererseits aber haben wir eine so grosse Menge von Substanz in die Blutbahn eingeführt, dass dieselbe ihre Wirkung auf die blutbereitenden Organe schon nach kurzer Zeit ausüben muss. Zuerst werden freilich die neu ausgeführten Zellen immer wieder abgestossen und in die Capillaren gedrängt werden, bald aber wird der Einfluss auf die die Blutzellen bildenden Organe ein so mächtiger sein, dass es in verhältnissmässig kurzer Zeit zur Hyperleukocytose kommt.

Wir haben dann noch eine Reihe von Nebenfragen, welche sich aus den im vorletzten Capitel mitgetheilten Versuchen ergeben, zu erörtern, und zwar vor allem die Veränderungen im Ablaufe der Erscheinungen, wenn man in den verschiedenen Stadien der durch eine einmalige Injection bedingten Phänomene von neuem injicirt. Wir sahen zunächst, dass, wenn eine zweite ungefähr gleich starke Injection bei tiefster Hypoleukocytose erfolgt, letztere in ihrer zeitlichen Dauer bedeutend verlängert wird. Die durch die erste Dosis bedingte abstossende Wirkung auf die Leukocyten ist noch im vollen Gange; wir fügen eine neue Dosis hinzu und damit ein neues Moment für die Abstossung; letztere wird dadurch verstärkt und ausgedehnt, so dass sich der die Leukocyten anlockende Process viel später entwickelt als unter normalen Verhältnissen.



Weiterhin ergiebt sich aus dieser Ueberlegung direct die Deutung für die zweite Modification unserer Versuche: dafür nämlich, dass, wenn man im aufsteigenden Aste der Hyperleukocytose von neuem injicirt, also zu einer Zeit, wo die positiv chemotactische Wirkung in vollem Gange ist, dieselbe durch eine erneute Injection nur unmerklich aufgehalten, vielmehr nach kurzer Zeit noch erheblich verstärkt wird.

Dass es dagegen nochmals zu einer vorübergehenden Hypoleukocytose kommt, wenn man zu einer Zeit von neuem injicirt, zu der das Stadium der Hyperleukocytose schon eine geraume Weile besteht, die positiv chemotactische Wirkung also ihre Hauptkräfte bereits entfaltet hat, ist auch leicht verständlich. Immerhin besteht die auf Hyperleukocytose gerichtete Wirkung noch fort; die erneute Injection wird dieselbe nur in mässigem Grade beeinflussen und unterbrechen können; schon nach einer verhältnissmässig kurzen Spanne Zeit wird die Leukocytenzahl von neuem anwachsen.

Das Resultat der Versuche 83, 86, in welchen wir nach Injection einer excessiv hohen Dosis (20 ccm auf einmal) eine hochgradige, aber nur kurze Zeit andauernde Hypo-, weiterhin eine sehr beträchtliche Hyperleukocytose beobachteten, kann wohl nur so gedeutet werden, dass hierbei die positiv chemotactische Wirkung weit schneller eintritt, als unter gewöhnlichen Bedingungen; zunächst wird in Folge der hohen Dosis die auf Festhaltung der Leukocyten in den Capillaren gerichtete Wirkung stark hervortreten müssen; sobald dies aber geschehen ist und die Injectionssubstanz sich in der Säftemasse vertheilt hat, in die Lymphbahnen übergetreten ist, wird eine um so stärkere Anlockung der weissen Blutkörperchen aus den sie producirenden Organen zu Stande kommen.

Weiterhin sprechen sehr für die chemotactische Auffassung die Versuche 87, 88; hier injicirten wir zunächst eine kleine Dosis, damit, wenn wir nun als zweite Injection unsere gewöhnliche Dosis von 8 ccm wählten, die Substanz schon in der Säftemasse in geringer Concentration vertheilt sei; denn hierdurch musste nach den bekannten chemotactischen Principien die Wirkung der zweiten Injection wesentlich beeinflusst werden. Das Resultat zeigt die Richtigkeit unserer Annahme: Es trat nach der zweiten Injection nur eine geringe Abnahme der Leukocytenzahl ein, welche von einer continuirlichen starken Zunahme gefolgt wurde.

Am bemerkenswerthesten sind wohl die letztangeführten Versuchsergebnisse; aus ihnen geht deutlich einmal ein Gegenbeweis gegen Löwit's Auffassung vom Wesen der Leukocyten hervor, andererseits ein wichtiges Argument für die unsrige. Durch die Versuche 89, 90 haben wir gezeigt, dass es unter gewissen Versuchsmodificationen in der That gelingt, die Hypoleukocytose, welche gewöhnlich nach Injectionen der Hyperleukocytose vorangeht, vollkommen zu vermeiden und letztere



primär zu erzeugen. Durch diese Resultate wird demnach das Löwitsche Gesetz von dem unbedingten Zusammenhang der Hypo- und Hyperleukocytose, welcher in dem Grade bestehen soll, dass letztere ohne erstere unmöglich sei, sehr in's Wanken gebracht. Nach den oben entwickelten Principien ist es klar, dass die geringen Mengen der injicirten Substanz, jede für sich allein genommen, nicht im Stande sein werden, eine energische Wirkung auf die Leukocyten auszuüben, und schon in der Säftemasse vertheilt sind, bevor sie eine kräftige Retention der Leukocyten in den Capillaren hätten bewirken können. Nun injiciren wir aber immer wieder von neuem die kleinen Dosen in gewissen Zeitintervallen; und so wird schliesslich in der Säftemasse eine derartige Quantität der betreffenden Substanz vorhanden sein, dass der positiv chemotactische Process dem negativen, der durch die neueingeführten kleinen Dosen in so geringem Grade hervorgerufen wird, weit überlegen ist, das einige Zeit lang zwischen beiden Processen bestehende Gleichgewicht also zu Gunsten des ersteren gestört ist, und wir als Ausdruck dieser Erscheinung eine beträchtliche Hyperleukocytose constatiren.

Noch auf einige andere Punkte aus unseren Versuchsergebnissen wollen wir hier hinweisen; so auf die Versuche 36—38 mit der Nucleinsäure. Nichts kann deutlicher unsere Ansicht beweisen als diese Resultate. Schon Löwit weist in seinem Buche darauf hin, dass er von der Nucleinsäure als Injectionssubstanz Abstand genommen habe, da sich dieselbe als zu giftig erwiesen hätte. Wir erhielten durch die Freundlichkeit des Herrn Professor Kossel ein ganz reines Präparat, und es zeigte sich nun Folgendes:

Auf eine Dosis von 0,2 reagirte das Versuchsthier analog den gewöhnlichen Injectionssubstanzen, auf eine doppelte mit einer erst nach 28 Stunden eintretenden Hyperleukocytose, und auf das $2^1/_2$ fache endlich dadurch, dass hier die Verminderung noch $26^1/_2$ Stunden nach der Injection zu constatiren war, eine geringgradige Hyperleukocytose aber erst nach 70 Stunden. Was kann deutlicher für das Vorhandenseins von zwei Processen bei den Leukocytoseerscheinungen sprechen, eines negativ und eines positiv wirksamen? Nach einer geringen Dosis von Nucleinsäure überwiegt der letztere alsbald, nach der $2^1/_2$ fachen Menge dagegen unterliegt er dem ersteren Tage lang.

Dies leitet uns am besten zu den Vorgängen über, welche sich bei der Beobachtung der Leukocytoseveränderungen in klinischen Fällen abspielen und denen wir nun noch einige Worte schenken wollen. Wir lassen dabei die Frage nach der Immunität, bei welcher die Leukocyten vermöge ihrer Phagocytoseeigenschaften nach einigen Forschern eine so grosse Rolle spielen sollen, ganz unberücksichtigt. In Bezug auf die Phagocytose möchten wir nur auf einen Punkt hinweisen, den wir schon jetzt mit

Sicherheit entscheiden können. Es sind nicht allein die Bacterien und deren Stoffwechselproducte, welche die Erscheinungen der Hypo- und Hyperleukocytose hervorrufen, sondern, wie wir sehen, noch eine grosse Reihe anderer Substanzen. In welcher Beziehung demnach die Leukocyten zu den Bacterien stehen, ist noch ein ungelöstes Räthsel. Es wären 4 Möglichkeiten denkbar:

1. dass sie im Sinne Metchnikoff's und seiner Schüler lediglich die Rolle der Phagocyten spielen, sobald der Thierorganismus von Bacterien angegriffen wird und sich auf diese als Vernichter stürzen; gehen sie siegreich aus diesem Kampfe hervor, gelingt es ihnen, der Bacterien Herr zu werden, so gesundet der Organismus; im anderen Falle, wenn die Bacterien die Oberhand gewinnen, geht der invadirte Körper zu Grunde;

2. könnten die Leukocyten lediglich die Rolle der „Transporteure" haben. Dies ist die Ansicht von Wyssokowitsch. Er meint, dass die weissen Blutkörperchen nur dazu bestimmt seien, die Bacterien zu den Endothelzellen hinzuschaffen, dass der Fressact aber ausschliesslich den letzteren zukomme.

3. Eine dritte Möglichkeit nimmt Hess an, dass nämlich die Leukocyten beide Fähigkeiten besitzen: Transportiren und Fressen.

4. Im Gegensatz zu den vorgenannten 3 Ansichten steht nun eine vierte, welche zahlreiche Anhänger hat, dass nämlich die Leukocyten überhaupt nicht als ein bedeutsamer Factor im Kampfe mit den Bacterien anzusehen seien, dass vielmehr die bei den Infectionskrankheiten zur Beobachtung gelangenden Erscheinungen der Leukocytoseveränderungen nur ein nebensächliches Moment bilden.

Wir beschränken uns vorläufig darauf, an dieser Stelle die vier Möglichkeiten charakterisirt zu haben, welche in Bezug auf das Verhalten der Leukocyten den Bacterien gegenüber vorhanden sein können und gehen nunmehr zu den klinischen Fällen selbst über. Auch hier müssen wir mit einer Einschränkung beginnen, auf welche wir aber nicht genug Werth legen können, auf den Umstand nämlich, dass man in Bezug auf die Erscheinungen der Leukocytoseveränderungen beim Menschen nicht vorsichtig genug urtheilen kann. Wir haben in den vorangegangenen Capiteln gezeigt, durch wie verschiedene Factoren die Zahl der weissen Blutkörperchen in's Schwanken gebracht werden kann; und da wir naturgemäss einen Menschen, speciell einen kranken, unter gewöhnlichen Bedingungen nicht so häufig zur Blutentnahme benutzen können wie das Versuchsthier, der Krankheitsprocess sich hier ja auch auf Tage und Wochen erstreckt, so können erhebliche Unterschiede in der Leukocytose leicht der Beobachtung entgehen. Immerhin sind wir jetzt doch in Folge der grossen Reihe von Blutzählungen, welche im Laufe der letzten Jahre in den verschiedenen Kliniken angestellt worden sind, zu einem



sicheren Urtheile über den allgemeinen Leukocytosebefund bei den meisten Krankheiten berechtigt. Wir wissen heute, dass die meisten Infectionskrankheiten, speciell die fieberhaften, mit einer mehr oder weniger hohen Hyperleukocytose einhergehen, ausgenommen der Typhus abdominalis, die Malaria und in der Mehrzahl der Fälle die nicht localisirte Sepsis puerperalis (reine Septicämie). Bei den letztgenannten Krankheiten findet man im Gegensatz zu den ersten häufig eine Hypoleukocytose. Diese zeigt sich nun aber gewöhnlich auch in den übrigen Infectionskrankheiten, wenn sie letal enden; in diesen besonders schweren Fällen, welche schon nach wenigen Tagen ad exitum führen, ist während des Verlaufs keine Vermehrung wahrnehmbar, dagegen oft eine stetig zunehmende Verminderung der weissen Blutkörperchen. Es fragt sich nun, ob diese klinischen Befunde der Leukocytoseveränderungen mit den künstlich von uns hervorgerufenen in Einklang zu bringen sind, ob auch hierfür unsere Anschauung von dem Vorhandensein von zwei Processen und weiterhin die aufgestellten Hypothesen über die chemotactischen Einflüsse auf die weissen Blutkörperchen zu Recht bestehen; wir glauben diese Fragen bejahen zu können.

Betrachten wir zunächst die bei Infectionskrankheiten auftretende Hyperleukocytose, Rieder's „entzündliche Leukocytose". Dieser wie v. Limbeck schreiben dieselben chemotactischen Einflüssen zu; theilen also unsere Auffassung. Löwit dagegen bestreitet dieselbe und glaubt, dass auch der hier gefundenen Hyperleukocytose eine Leukolyse vorangeht; dieselbe sei nur noch nicht festgestellt. Wir geben zu, dass thatsächlich vielleicht eine Hypoleukocytose beim Beginn der Krankheit in einzelnen Fällen vorhanden ist und zur Wahrnehmung kommen würde, wenn die Zählung rechtzeitig genug angestellt worden wäre. Erforderlich ist diese primäre Verminderung der weissen Blutkörperchen für das Zustandekommen der Hyperleukocytose aber keineswegs. Im Gegentheil glauben wir gerade aus unseren Versuchsergebnissen einen Anhaltspunkt dafür gewonnen zu haben, wie sich wahrscheinlich der Vorgang der Leukocytose bei den meisten Krankheiten abspielt; denn wenn auch die Bacterieninvasion eine mehr oder weniger acute ist, so handelt es sich doch wahrscheinlich nicht um die plötzliche Zufuhr sehr grosser Mengen, vielmehr besteht das Wesen der Infection in der Vermehrung der Keime im Körper selbst, wobei über einen längeren Zeitraum ausgedehnt kleine Mengen der betreffenden Bacterien continuirlich in die Säftemasse gerathen, analog unseren Versuchen 90, 91, in denen wir auch durch wiederholte Einverleibung kleiner Dosen eine direct aufsteigende Hyperleukocytose erzeugen konnten. Sind die Bacterien und ihre Stoffwechselproducte vernichtet, wobei wir von der dies bewirkenden Kraft ganz absehen, so liegt auch kein Moment für eine weitere Anlockung der Blutzellen aus den sie producirenden Organen vor.



Ganz anders aber gestalten sich die Verhältnisse der Leukocytose, wenn die Infection von Anfang an eine äusserst schwere ist oder plötzlich wird und zum Tode führt. In beiden Fällen findet man, wie dies auch durch die auf den Kliniken angestellten Zählungen bekannt ist, meist eine deutliche Verminderung der weissen Blutzellen, jedenfalls fast niemals eine Hyperleukocytose. Dies gilt jedoch nicht, wenn Eiterungsprocesse vorliegen.

So sahen wir auch in mehreren Versuchen, dass wenn wir einem Thier ein stark concentrirtes Bacteriengift beibrachten oder durch Nucleinsäure eine Intoxication hervorriefen, dasselbe im Stadium der Hypoleukocytose zu Grunde ging.

Diese Erscheinung lässt sich nach der chemotaktischen Theorie dahin deuten, dass der Stoff, welcher in hinreichender Verdünnung die weissen Blutkörperchen anlockt, sie bei einem gewissen Maasse der Concentration abstösst, oder auch so, dass er die Bewegung und Proliferation der Leukocyten lähmt.

Letztere Annahme hat viel für sich.

Während man nämlich bei der rein septicämischen Sepsis puerperalis eine Hypoleukocytose gewöhnlich findet, ist dagegen fast stets eine Vermehrung an weissen Blutkörperchen zu constatiren, sobald es zu einer eitrigen Localisation, z. B. zu einer Peritonitis und Parametritis kommt. Wahrscheinlich hat also das Ausbleiben der Hyperleukocytose und der Eiterung einen gemeinsamen Grund, welcher in einem die Proliferation und Locomotion der Leukocyten schädigenden Einfluss besteht.

Wir wollen diese Betrachtungen nicht auf all die andern Formen der Hyperleukocytose fortführen, welche Rieder in seinem Buche aufgestellt hat: so die kachectische, praeagonale, hämorrhagische und die physiologischen: die Verdauungs-, Säuglings-, Schwangerschaftshyperleukocytose. Für all diese Formen könnte man, wie wir dies für die entzündliche ausführten, das Vorhandensein entweder beider Processe oder des einen allein annehmen; andrerseits bestreiten wir nicht, dass es nicht auch andere Bedingungen geben könne, welche auf die Leukocytoseveränderungen besondere Einflüsse ausüben; besonders gilt dies für die schwer zu erklärende praeogonale Hyperleukocytose. Diese Fragen werden erst dann sicherer entschieden werden können, wenn wir noch näher in das Wesen der Chemotaxis eingedrungen sind und wenn weiterhin die biologischen Räthsel, welche zur Zeit noch über das Entstehen, das Leben und den Untergang der weissen Blutzellen bestehen, gelöst sein werden.

Nur eine Frage möchten wir noch kurz berühren, weil unsere Befunde hier im Gegensatz zu denen eines andern Autors stehen und wieder zeigen, wie vorsichtig man die Leukocytoseveränderungen zu beurtheilen



hat, weil durch zu selten angestellte Zählungen leicht falsche Schlüsse entstehen können. Winternitz (37) giebt nämlich an, dass durch kühle Bäder eine bedeutende Hyperleukocytose entstehe. Diese Angabe bedarf einer wesentlichen Einschränkung: denn zunächst als unmittelbarer Effect kommt vielmehr eine Hypoleukocytose zu Stande; nachträglich erst treffen wir die Hyperleukocytose an. Wir haben diese Vorgänge erstens an Versuchsthieren geprüft und die Ergebnisse im Kapitel II geschildert, weiterhin haben wir aber auch bei einem klinischen Falle Beobachtungen anstellen können; unmittelbar nach dem kühlen Bade sank die sonst bestehende Hyperleukocytose auf ein beträchtliches herab und erhob sich erst stundenlang später wieder zu ihrer vollen Höhe und darüber.

Die übrigens bereits von Grawitz (38) beanstandeten Winternitz-schen Untersuchungen geben uns noch zu der allgemeinen Bemerkung Veranlassung, dass eine Hyperleukocytose unter Umständen nur eine scheinbare, durch Eindickung des Blutes bedingt ist. Um diesem Einwande zu begegnen, haben wir bei vielen Versuchen auch die Erythrocyten gezählt und durch deren normale Werthe constatirt, dass wir es mit einer Eindickung des Blutes in unsern Fällen nicht zu thun hatten.

Schliesslich noch wenige Worte über die Injectionen von Organextracten, welche wir im Laufe des letzten Jahres auf der I. medicinischen Klinik in grosser Menge bei den verschiedensten Krankheiten angewandt haben. Welchen Werth wir dieser Behandlung überhaupt zuschreiben, wollen wir an dieser Stelle nicht näher auseinandersetzen, wir haben erst kürzlich unsere Ansichten in dem Verein für innere Medicin darüber ausgesprochen und können daher auf die betreffenden Verhandlungen hinweisen.

Es sei vielmehr hier nur in bezug auf das abgehandelte Gebiet der Leukocytose bemerkt, dass wir im Stande waren, auch beim Menschen durch subcutane Injection von Organextracten der Milz, des Knochenmarks, der Thymusdrüse dieselben Erscheinungen der Hypo- und Hyperleukocytose hervorzurufen wie beim Versuchsthier, und dass andererseits die beim letzteren als unwirksam gefundenen Präparate: Pancreas-, Nieren-, Thyreoidea-, Leberextract auch beim Menschen keinen Einfluss auf die Leukocytose hatten. Von besonderem Interesse war ferner, dass die fiebernden Patienten, bei denen wir diese Injectionen vornahmen, gewöhnlich mit besondern Temperaturschwankungen darauf reagirten, so die Phthisiker in einer dem Tuberculin ganz ähnlichen Weise. Locale Reactionen dagegen sowohl beim Lupus als bei der Kehlkopftuberculose konnten wir nicht wahrnehmen, und desgleichen gelang es uns nicht, bei den mit Hypoleukocytose einhergehenden Infectionskrankheiten, dem Typhus und der rein septikämischen Sepsis puerperalis — einen Malariafall zu beobachten hatten wir bisher nicht Gelegenheit — eine Hyperleukocytose durch die Injectionen zu erzielen.



Welche Rolle man den durch Injectionen künstlich hervorgerufenen Leukocytoseveränderungen zuschreiben kann, diese Frage wollen wir vorläufig noch unerörtert lassen; unsere diesbezüglichen Erfahrungen darüber reichen noch nicht aus, um schon jetzt ein definitives Urtheil zu fällen; denn bei der Auswahl der klinischen Fälle für die Injectionen waren wir äusserst vorsichtig. Wenn auch die Injectionen unter aseptischen Cautelen und mit wirklichem sterilen Material ausgeführt, keinen schädigenden Einfluss im Allgemeinen ausüben, so wäre ein solcher immerhin bei einer Reihe von Krankheitsfällen vor allem in Folge der durch die Injection zunächst entstehenden Hypoleukocytose, d. h. der enormen Ansammlung von Leukocyten in den Lungencapillaren denkbar. Ferner kommt die vorübergehend veränderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes in Betracht.

Bei der jetzt so vielfach geübten Organsaft-Behandlung sollten diese Umstände nicht ausser Acht gelassen werden.

Verzeichniss der im Original benutzten Schriften.

1. E. Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen und deren Bedeutung für Diagnose und Therapie. Von der medicin. Facultät zu Tübingen gekrönte Preisschrift. Leipzig 1891.
2. Rieder, Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig 1892.
3. Jacob, Ueber arteficielle Hyperleukocytose. Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin. 1893.
4. Goldscheider, Weitere Mittheilungen über die Leukocytenfrage. Verhandl. der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin. 1893.
5. v. Limbeck, Klinisches und Experimentelles über die entzündliche Leukocytose. Zeitschrift für Heilkunde. Bd. X.
6. Römer, Ueber den formativen Reiz der Proteine Buchner's auf Leukocyten. Berliner klin. Wochenschr. 1891.
7. Römer, Die chemische Reizbarkeit thierischer Zellen. Virchow's Arch. Bd. 128.
8. Buchner, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berliner klin. Wochenschr. 1890.
9. Buchner, Ueber pyrogene Stoffe in der Bakterienzelle. Berliner klin. Wochenschrift. 1890.
10. Löwit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892.



11. Schulz, Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocytose. Arch. f. klin. Med. Bd. 51. H. 2/3. 1893.

12. Römer, Darstellung und Wirkung proteinhaltiger Bakterienextracte. Berliner klin. Wochenschrift. 1891.

13. Massart, Everard, Demoor: Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et dans l'immunisation. Annales de l'Institut Pasteur. T. VII.

14. Wérigo, Les globules blancs comme protecteurs du sang. Annales de l'Institut Pasteur. 1892.

15. R. F. Müller, Ueber das Verhalten der Leukocytose nach Bakterieninjectionen. Inaug.-Dissertation. Berlin 1894.

16. Michelson, Experimentelle Studien über Lymphagoga. Inaugural-Dissertation. Dorpat 1892.

17. v. Samson-Himmelstjerna, Experimentelle Untersuchungen über das Blut in physiologischer und pathologischer Beziehung. Inaugural-Dissertation. Dorpat 1882.

18. Groth, Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. Inaug.-Dissertation. Dorpat 1884.

19. Horbaczewski, Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugethierorganismus. Sitzungs-Berichte der Akademie der Wissenschaften zu Wien. 3. Abth. Bd. 98.

20. Horbaczewski, Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leukocytosen im Säugethierorganismus. Sitz.-Ber. der Akad. d. Wissensch. zu Wien. 3. Abth. Bd. 100.

21. Jacob u. Krüger, Ueber Harnsäure-, Xanthinbasenausscheidung und Leukocytose bei einem mit Organextracten behandelten Falle von Leukämie. Deutsche med. Wochenschrift. 1894.

22. Emilianow, Sur la rôle de la rate au point de vue de la composition morphologique du sang et sur l'influence de l'exstirpation de cet organe sur la moëlle des os. Arch. des sciences biol. Petersbourg. T. 2. 1893.

23. Zesas, Ueber Exstirpation der Milz am Menschen und Thiere. Langenbeck's Archiv f. Chir. Bd. 28. 1883.

24. Credé, Exstirpation der kranken Milz am Menschen. Gesellsch. f. Chirurgie. XI. Congress. 1882.

25. O. Lassar, Ueber Erkältung. Virchow's Archiv. Bd. 79. 1880. S. 168.

26. Pfeffer, Untersuchungen aus dem botan. Institut in Tübingen.

27. Th. Leber, Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Fortschr. d. Med. 1888. S. 460.

28. Massart et Bordet. Annales de l'Institut Pasteur. 1891.

29. Pekelharing, Semaine méd. 1889.

30. Hüppe u. Scholl, Berliner klin. Wochenschrift. 1891.

31. Steinhaus, Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889.

32. Gabritschewsky, Sur les propriétés chimio-tactiques des leucocytes. Annales de l'Institut Pasteur. 1890.



33. Hess, Untersuchungen zur Phagocytenlehre. Virchow's Archiv. Bd. 109.
34. Bouchard, Internationaler medicin. Congress. 1890. Allg. Sitzung.
35. Botkin, Hämatologische Untersuchungen bei Tuberculose. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1892.
36. Hertwig, Ueber die physiolog. Grundlage der Tuberculinwirkung. Jena 1891.
37. Winternitz, Neue Untersuchungen über Blutveränderungen nach thermischen Eingriffen. Centralbl. f. klin. Medicin. 1893. No. 49.
38. E. Grawitz, Bemerkungen zu dem Artikel u. s. w. von Dr. W. Winternitz. Ebendort. 1894. No. 2.

Erklärung der Abbildungen s. S. 413—418.



XXI.

(Aus dem Laboratorium der I. med. Klinik zu Berlin.)

Untersuchungen über Infection und Immunität bei der asiatischen Cholera.[1])

Von

Dr. **G. Klemperer,**
Privatdocent und Assistent der Klinik.

(Hierzu Taf. III. u. IV.)

Das sorgfältige Studium der Eigenschaften, welche die Erreger der menschlichen Infectionskrankheiten bei der Uebertragung auf Thiere darbieten, gehört zu den ersten wissenschaftlichen Aufgaben der inneren Klinik. Durch eingehende Beobachtung der am Thiere künstlich erzeugten Krankheiten erfährt das Verständniss der am Menschen zu beobachtenden Symptome wesentliche Vertiefung, gewinnt das ärztliche Urtheil über Bedeutung und Gefahr der einzelnen klinischen Zeichen grössere Schärfe und Sicherheit; thierexperimentelle Untersuchungen gewähren uns Grundlagen und Handhaben für die Prophylaxe und die Therapie der Infectionskrankheiten, mögen sie sich nun in allgemeiner oder specifischer Richtung bewegen.

Von dieser Meinung ausgehend habe ich mich dem Studium der im Thierexperiment hervortretenden Eigenschaften der Cholerabacterien zugewandt. Bei meinen Untersuchungen bin ich rückhaltlos von der Grundlage ausgegangen, dass der von Robert Koch entdeckte Kommabacillus der alleinige Erreger der epidemischen Cholera ist. Da noch vor einem

---

1) Kurze Berichte über einzelne Theile der im Folgenden berichteten Versuche sind gegeben 1892 in der Berliner klin. Wochenschrift No. 32, 39, 50; 1893 ebendas. No. 31; 1894 in der Sitzung des Vereins für innere Medicin vom 13. April (Deutsche med. Wochenschrift No. 15) und in der Gesellschaft für öffentliche Gesundheitspflege am 25. Mai. Der letztere Vortrag erscheint in der Julinummer der Hygienischen Rundschau.

Jahre von hervorragender Seite diese Thatsache angezweifelt ist, so sei es gestattet, kurz die Stützen dieser Anzweiflung zu betrachten.

Man beruft sich auf die von Koch selbst aufgestellte Lehre, dass ein pathogenes Bacterium, um als Erreger einer Krankheit anerkannt zu werden, drei Anforderungen genügen müssen: 1. es muss in allen Fällen der betreffenden Krankheit gefunden werden, 2. es darf bei keiner andern Krankheit vorkommen, 3. durch Uebertragung des Bacteriums aufs Thier muss das betreffende Krankheitsbild hervorzurufen sein. Die Cholerabacterien erfüllen angeblich das dritte Postulat nicht — man kann bei Thieren keine „Cholera" mit Durchfällen und Erbrechen erzeugen — und deswegen ist ihnen die ätiologische Bedeutung abzuerkennen.

Es muss dem gegenüber von Neuem wiederholt werden, was ja schon oft betont worden ist, dass die oben angeführte Lehre Koch's gewissermassen dem Jugendzustand der bacteriologischen Forschung entsprach. Seitdem ist an den meisten Krankheitserregern durch Thierübertragung bewiesen worden, dass dasjenige Bacterium, welches sich in allen Fällen ein- und derselben Krankheit und bei keiner anderen findet, in Wirklichkeit der Erzeuger dieser Krankheit ist. Es ist kaum nothwendig die imposante Reihe von Krankheiten aufzuzählen, in denen der positive Thierversuch zeigt, dass regelmässiges und ausnahmsloses Vorkommen von pathogenen Bacterien auch die ätiologische Bedeutung verbürgt. Tuberkulose, Rotz, Milzbrand, Aktinomycose, Tetanus, Diphtherie und das Heer der Eiterungen und Entzündungen sind genügende Zeugen für den untrennbaren Zusammenhang zwischen regelmässigem Nachweis und ätiologischer Bedeutung eines Bacteriums.

Danach kann in andern Krankheiten, in welchen gewisse Bacterien mit vollkommener Regelmässigkeit gefunden werden, auf das positive Ergebniss des Thierversuchs verzichtet und auch ohne diesen ein Bacterium als Erreger anerkannt werden. Dieser Analogieschluss muss nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse als an und für sich beweisend hingestellt werden. —

Sollte also, wie es ja geschehen ist, in so wesentlichen Dingen ein auf Analogie beruhender Schluss nicht anerkannt werden, so ist zuerst darauf hinzuweisen, dass die in allen Fällen von Cholera gefundenen Bacterien im Thierexperiment giftige Eigenschaften zeigen, welche geeignet sind, die ohnehin sichere Anwartschaft auf die ätiologische Bedeutung noch fester zu begründen.

Es ist weiter zu betonen, dass der negative Erfolg der bisherigen Versuche, bei Thieren Cholera zu erzeugen, durch Verhältnisse bedingt ist, die durch die Natur des thierischen Organismus gegeben sind. Alle Thiere sind natürlich immun gegen Cholera, sie erkranken von selbst niemals daran, auch nicht mitten in einer Bevöl-



kerung, die von schlimmster Choleraepidemie heimgesucht wird. Es ist ein reizvolles Problem ärztlicher Forschung, die Gründe dieser angeborenen Immunität der Thiere gegen Cholera aufzudecken; aber es ist nicht angängig, aus dieser Immunität der Thiere einen Grund gegen die ätiologische Bedeutung der Cholerabacillen beim Menschen abzuleiten.

Ich habe danach bei meinen Untersuchungen niemals daran gedacht, dass dieselben zur Stütze für die specifische Bedeutung der Cholerabacillen dienen könnten. Ich habe den Zweck verfolgt, durch Eindringen in die beim Thierexperiment sich zeigenden Eigenthümlichkeiten der Cholerabacillen Beiträge zum Verständniss der menschlichen Cholera-erkrankung und deren Folgezustände zu liefern.

Es ist wohl ohne Weiteres zuzugeben, dass die klinische Betrachtung der asiatischen Cholera noch in manchen Punkten der Vertiefung und Klärung bedarf. Das eingehende Studium, welches die ältere Klinik der Cholera zuwandte und welches in der klassischen Bearbeitung von Griesinger einen gewissen Abschluss gefunden hat, musste gänzlich der Kenntniss der Krankheitserreger entbehren. Das Jahrzehnt, welches seit der grossen Entdeckung Koch's verflossen ist, war zum grossen Theil der morphologischen und culturellen Bearbeitung der Cholerabacterien gewidmet; die Thierversuche, welche den letzten Jahren angehören, sind z. Th. von einseitig bacteriologischen Gesichtspunkten angestellt; sie berücksichtigen oft zu sehr das Schicksal der Bacterien und übersehen die Bedeutung des dem Experiment unterworfenen Organismus. Eine Durcharbeitung und Ergänzung des bisher vorliegenden experimentellen Materials unter klinischen Gesichtspunkten kann nur erwünscht sein.

Der innern Medicin war nur wenig Gelegenheit geboten, an der Erforschung des Choleraprocesses sich zu betheiligen; wo sie in den letzten Jahren in grösserem oder kleinerem Massstabe Beobachtungen an Cholerakranken anzustellen Gelegenheit hatte, trat neben den ärztlichen Sorgen stets die ätiologische Frage in den Vordergrund und verhinderte das Eingehen auf weitere pathologische Probleme. Nur wenig Einzelarbeiten von grösserer Bedeutung, wie z. B. einige ergebnissreiche Forschungen über die Choleraniere, haben die letzten Epidemien gezeitigt. Dabei harren eine grosse Reihe von Fragen auf dem eigensten Gebiet des innern Arztes der Bearbeitung. Welche Umstände veranlassen die Verschiedenheit in der Empfänglichkeit der Menschen gegenüber der Cholerainfection? Wie ist es zu erklären, dass bei dem Einen die Cholerabacillen im Darm sich anscheinend ohne jede Reaction seitens des Organismus vermehren, während sie den Andern schnell in das Stadium algidum versetzen? — Ist der im Darm sich abspielende Process reichlichster Flüssigkeitsergiessung eine blosse Transsudation oder eine



Entzündung? — Handelt es sich bei dem Symptomencomplex des Stadium algidum um die Folgen des Wasserverlustes oder um eine bacteritische Giftwirkung? — Worauf beruht die Temperaturherabsetzung, durch die die Cholera vor allen anderen (fieberhaften) Infectionskrankheiten ausgezeichnet ist? — Worauf beruht der Indicangehalt des Urins? — Ist die Nierenaffection eine anämische oder toxische? — Wodurch kommt die Heilung des Choleraanfalls zu Stande, da die Cholerabacillen im Darm doch virulent bleiben? — Worauf beruht die Immunität, welche durch Ueberstehen eines Choleraanfalls gewöhnlich erworben wird? — Es genügt, diese Fragen aufzuwerfen, um zu zeigen, wie viel Arbeit die Klinik der asiatischen Cholera noch zu widmen hat.

Die folgenden Untersuchungen sollen einen bescheidenen Beitrag zur Klärung einiger dieser z. Th. verwickelten Fragen darbieten. Die Arbeit wurde im Mai 1892 begonnen und im April 1894 äusserlich abgeschlossen. Ich genüge einer warm empfundenen Pflicht, wenn ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrath Leyden, der diesen Untersuchungen stets das regste Interesse gewidmet hat, meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Provenienz der zu den Versuchen verwendeten Culturen.

Als die Untersuchungen begonnen wurden, hatte ich noch keine Möglichkeit mir frisch von menschlichen Choleradejectionen gezüchtete Culturen zu verschaffen. Ich erhielt damals durch Vermittlung des Herrn Dr. Wassermann eine Reincultur derjenigen Cholerabacillen, mit welchen Brieger, Kitasato und Wassermann (1)[1]) ihre kurz vorher mitgetheilten Versuche „über Immunität und Giftfestigung" bei asiatischer Cholera angestellt hatten. Diese Choleracultur, welche aus Massaua stammte, bestand mikroskopisch aus kurzen Kommaformen, zeigte culturell alle Eigenthümlichkeiten, welche Koch für den Choleraerreger als charakteristisch hingestellt hat. Insbesondere bildete sie auf Gelatine die typischen Verflüssigungstrichter, wuchs üppig auf alkalischer Bouillon mit starker Häutchenbildung und liess Milch schnell gerinnen. Ihre Giftigkeit bei der Uebertragung auf Thiere war im Vergleich zu den später verwandten Culturen eine mässig grosse; 1 ccm 24stündiger Bouilloncultur tödtete bei intraperitonealer Injection ein Meerschweinchen. Brieger hatte in seiner Arbeit angegeben, dass zu demselben Zweck nur 0,5 ccm Bouilloncultur nothwendig sei. Es hatte sich also die pathogene Wirksamkeit der Bacillen in der inzwischen verflossenen Zeit um die Hälfte vermindert. Ich habe diese Massaua-

1) Die Zahlen beziehen sich auf das den Schluss bildende Literaturverzeichniss.



cultur bis zum Sommer 1893 gebraucht; während dieser Zeit nahm die Giftigkeit durch die systematisch wiederholte Uebertragung aufs Thier allmälig zu, so dass im März 1893 0,05 ccm der 24stündigen Bouilloncultur zur Tödtung des Meerschweinchens ausreichten.

Eine zweite Cultur erhielt ich im December 1892 von Herrn Prof. Pfeiffer; dieselbe stammte von einem in Altona kurz vorher verstorbenen Cholerakranken her. Mikroskopisch waren die Einzelindividuen dieser Cultur etwas schlanker und weniger plump, als die Massauacultur, auch etwas weniger gekrümmt, doch von deutlicher Kommaform. Das Gelatinewachsthum war typisch und vollzog sich etwas schneller, als das der Massauacultur, so dass die Verflüssigung nach 15—18 Stunden bereits soweit vorgeschritten war, wie bei der letzteren in 24 Stunden. Die Milch wurde in derselben Weise zur Gerinnung gebracht, wie bei jener. Das Wachsthum auf Bouillon, auf der die Altonaer Cultur auffallend langsam wuchs, war insofern vom Typus abweichend, als auf derselben niemals ein Häutchen gebildet wurde. Die Giftigkeit der 24stündigen Bouilloncultur war dementsprechend gering; 1,0 ccm derselben wurde von Meerschweinchen bei intraperitonealer Injection ertragen. Es wurde deshalb von dieser Cultur vorwiegend Agaraussaat in Anwendung gezogen, indem der Inhalt einer Agarcultur in 6 ccm Bouillon dicht aufgeschwemmt wurde; von dieser Aufschwemmung tödtete 0,2 ccm intraperitoneal injicirt Meerschweinchen. Im August 1893 erhielt ich von Herrn Prof. Renvers Reinculturen, welche einem im Städt. Krankenhaus Moabit an Cholera verstorbenen Arbeiter entstammten. Diese Cultur bot im mikroskopischen Bild und im Wachsthum keine Verschiedenheiten von der Altonaer Cultur. Auf Bouillon wuchs sie gleichfalls langsam und ohne Häutchenbildung; Milch wurde zur Gerinnung gebracht. Von der Aufschwemmung einer 24stündigen Agarcultur in 6 ccm Bouillon waren 0,3—0,5 ccm nothwendig ein Meerschweinchen zu tödten. Als einfache tödtliche Dose wurde von einer Aufschwemmung, 0,1 ccm auf 100 g Lebendgewicht betrachtet und in den Versuchen gewöhnlich das Doppelte der tödtlichen Dose (0,2 : 100) angewandt.

Diese Massbestimmung ist natürlich nichts weniger als genau, dürfte indess für die nothwendigen Vergleichungen der Versuche unter einander genügend brauchbar sein. Die von Pfeiffer u. A. angewandte Dosirung nach „Platinösen" scheint mir bedeutend grössere Fehlerquellen zu besitzen; es ist mir schwer verständlich, wie man $^1/_4$ bezw. $^1/_{12}$ Platinöse abmessen kann.



Versuche an Meerschweinchen,

angestellt z. Th. in Gemeinschaft mit Dr. med. Rudolf Laudenheimer.[1])

I. Die Tödtung der Meerschweinchen durch intraperitoneale Injection von Cholerabacterien.

R. Koch (2) hat zuerst mitgetheilt, dass die intraperitoneale Einspritzung geringer Mengen von Cholerabacillen die Meerschweinchen unter Erscheinungen schwerer Prostration, welche grosse Aehnlichkeit mit dem Stadium asphycticum erkennen lassen, schnell tödtet.

R. Pfeiffer (3) hat gezeigt, dass der tödtliche Verlauf unter denselben Erscheinungen erfolgt, wenn die Choleracultur vorher durch Sieden oder durch Chloroform- bezw. Thymolzusatz abgetödtet war. Nur bedurfte es grösserer Mengen abgetödter Culturen als lebender, um den tödtlichen Ausgang herbeizuführen. Pfeiffer erklärte hiernach die Meerschweinchen-Cholera für einen Intoxicationsvorgang, um so eher, als er auch bei der Injection lebender Bacterien einen Uebergang derselben ins Blut bezw. in die Organe oder in den Darm nicht nachweisen konnte. Ganz analoge Verhältnisse der Giftwirkung fand Pfeiffer auch für Metschnikoff's und Finkler's Vibrio.

Gegen Pfeiffer's Feststellungen sind wesentlich in einer Beziehung von verschiedenen Autoren Einwendungen erhoben worden, nämlich in Bezug auf die Thatsache, dass die Cholerabacillen im Körper der Meerschweinchen sich nicht vermehren.

Hüppe (4) glaubte eine solche Vermehrung der Bacterien nachgewiesen zu haben, dass dieselben in jedem Fall intraperitonealer Injection bis in das Innere des Darms übertreten; er entwickelte die Hypothese, dass anaerobiotische Spaltungsproducte, im Innern des Darms gebildet, die Ursache der tödtlichen Vergiftung bildeten. Obwohl Gruber und Wiener (5) sich dieser letzten Annahme nicht anschlossen, folgerten sie doch aus ihren zahlreichen Versuchen, dass der Choleratod der Meerschweinchen auf einer Infection beruhe; denn sie konnten immer in Blut und Organen der getödteten Thiere die Bacillen nachweisen.

Den Widerspruch hat inzwischen Pfeiffer (6) in befriedigender Weise aufgeklärt; eine Vermehrung der Bacillen und eine Ueberfluthung des Kreislaufs durch dieselben kann nur zu Stande kommen, wenn eine übergrosse Menge von Bacillen in den Peritonealraum injicirt wird. Dann aber ist die Intoxication durch das fertig mit den Bacterien eingeführte Gift das Primäre und die Vermehrung der Bacillen geschieht in dem vergifteten wehrlos gewordenen Körper. Wird mit der injicirten Menge

1) Herr Dr. Laudenheimer war mein Mitarbeiter bis zum Wintersemester 1892 und hat im August 1892 während meiner Abwesenheit die Versuche allein nach gemeinsamem Plane fortgeführt. Ich bin ihm zu grösstem Dank verpflichtet.



der Cultur die für Vergiftung ausreichende Menge nicht allzusehr überschritten, so sind in Blut und Organen ebensowenig wie im Darm Bacillen nachweisbar.

Ich berichte nun einige der Versuche, welche ich selbst mit intraperitonealer Injection von Choleraculturen angestellt habe.

Die Meerschweinchen wurden an der Bauchseite rasirt, mit Alkohol, Aether und Sublimatlösung sorgsam desinficirt. Die zur Injection gebrauchte Spritze wurde aus kochendem Wasser genommen. Zur Injection verwandt wurde entweder Bouilloncultur oder Rasen einer Agarcultur, mit 6 ccm Bouillon aufgeschwemmt. Es wurde zuerst die Haut durchstochen, daraut aus der Bauchmuskulatur eine Falte gebildet und diese durchstochen. Hiernach wurde die Nadel im Bauchraume frei bewegt und schliesslich der Stempel rückwärts gezogen, um festzustellen ob etwa Darminhalt regurgitirte. In der grossen Zahl der intraperitonealen Versuche ist dies nur sehr vereinzelt vorgekommen; Versuche, in denen der Darm angestochen war, wurden abgebrochen.

23. Juni 1892. Meerschweinchen No. 14, 460g schwer, erhält 10 Uhr Vorm. 1 ccm Bouilloncultur, welche 24 Stunden in 37° gestanden hat, intraperitoneal injicirt. Bald nach der Einspritzung macht das Thier einen schwerkranken Eindruck, sitzt unbeweglich in der Ecke, athmet schnell und flach. 2 Uhr Nachm. Temp. 35,2°. Das Thier bewegt sich nicht vom Fleck. Beim Hochheben lässt es die Hinterextremitäten schlaff hängen. Oft gehen Zuckungen durch den ganzen Körper, Nachm. 6 34,3°. Auf die Seite gelegt richtet sich das Thier nicht auf. Am andern Morgen todt gefunden.

Obduction: Peritoneum glatt, leicht geröthet. Wenig leicht getrübte rosafarbene Ascitesflüssigkeit. Die dünnen Därme ziemlich stark hyperämisch. Im Ascites mikroskopisch reichlich Kommabacillen auch viel Spirillenformen, übrigens auch viel Leukocyten. Eine Oese des Ascites wird auf Agar übertragen; es entwickeln sich distinct von einander reichliche Colonien, doch wächst kein zusammenhängender Rasen. Die Milz wird herauspräparirt, in Sublimat gefüllter Schale und dann in sterilem Wasser abgespült und hiernach aus dem Innern der Milz Cultur angelegt, dieselbe bleibt steril. Ein Stück des Dünndarms an beiden Seiten abgebunden und in 1 proc. Sublimatlösung gelegt, nach 1/4 Stunde mit geglühter Pincette herausgenommen und in eine Schale mit sterilem Wasser gethan. Hiernach mit geglühtem Messer eröffnet und 1 Oese des Darminhalts successive auf 3 Gelatineplatten übertragen. Auf allen 3 Gläsern gehen reichlich Keime auf, Choleracolonien sind nicht darunter. Uebrigens ist der Dünndarminhalt grau gelblich schleimig, während der Dickdarminhalt im obern Theil flüssig aber von fäculentem Geruch, im untern Theil von gewöhnlicher Beschaffenheit ist.

Eine Reihe weiterer Versuche fasse ich in der folgenden Tabelle zusammen.

Lfd. No.*) des Meerschwein. Gewicht. Dat.	Art der Injection.	Verlauf des Versuchs.	Obduction.
M. 15. 320 g. 24. Juni 1892	Nachm. 1/2 2 Uhr 1 ccm Bouilloncultur Mass.	Nachm. 4 Uhr 35,8 Nachm. 7 Uhr 33,5 Nachts †	Im Ascites mikrosk. sehr viel Kommabacillen. Die Agarcultur aus derselben üppig gewachsen.

*) Die Nummern der Meerschweinchen sind fortlaufend vom Juni 1892 bis Juli 1893 und beginnen von Neuem im September 1893.



Lfd. No. des Meerschwein. Gewicht. Dat.	Art der Injection.	Verlauf des Versuchs.	Obduction.
M. 19. 360 g. 27. Juni	Nachm. 1 Uhr 1 ccm Bouilloncultur Mass.	Nachm. 4 Uhr 36,3 Nachm. 7 Uhr 32,8	Ascites mikrosk. und Cultur reichlich Kommabacillen. Herzblut und Darm enthalten keine Kommabacillen. Milz steril.
M. 16. 420 g. 25. Juni	Vorm. ½10 Uhr 1 ccm Bouilloncultur 2 Std. auf 70° erhitzt	Nachm. 2 Uhr 39,3 Nachm. 5 Uhr 38,1 überlebt	
M. 20. 380 g. 28. Juni	Vorm. ½10 Uhr 2,5 ccm Bouilloncultur 2 Std. auf 70° erhitzt	Nachm. 2 Uhr 36,3 Nachm. 5 Uhr 35,8 29. Jun. Vorm. 10 Uhr 37,8 überlebt	
M. 21. 350 g. 29. Juni	Nachm. ½2 Uhr 5 ccm Bouilloncultur 2 Std. auf 70° erhitzt	Nachm. 5 Uhr 34,8 Nachm. 7 Uhr 33,6 Nachts †	Wenig trüber Ascites. In demselben mikrosk. reichlich Leukocyten, mässig reichlich Vibrionen. Herzblut steril.
M. 24. 360 g. 1. Juli	Vorm. 10 Uhr 1 ccm Bouilloncultur 3 Tage auf 40,5° erhitzt	Nachm. 5 Uhr 38,9 überlebt	
M. 28. 290 g. 2. Juli	Vorm. 10 Uhr 1 ccm Bouilloncultur 1 Std. auf 100° erhitzt	Nachm. 2 Uhr 39,2 Nachm. 5 Uhr 39,0 überlebt	
M. 35. 360 g. 18. Juli	Vorm. 10 Uhr 2,5 ccm Bouilloncultur 2 Std. auf 100° erhitzt	Nachm. 2 Uhr 36,5 Nachm. 4 Uhr 35,7 Nachm. 7 Uhr 33,9 Nachts †	Leicht getrübter, leukocytenreicher Ascites, hyperämische Därme.
M. 283. 490 g. 6. Jan. 1893	Vorm. 11¼ Uhr 0,2 ccm Bouillon-Mass. 24 stdg.	Nachm. 2 Uhr 33,6 Nachm. 5½ Uhr †	Obduction 6 Uhr Nachm. Därme stark injicirt. Wenig Ascites. In demselben verhältnissmäsig wenig Vibrionen. Auf Agargläsern die einzelnen Keime von einander getrennt.
M. 328. 345 g. 25. Febr. 93	Nachm. 1 Uhr 0,05 ccm Bouilloncultur Mass.	Nachm. 6 Uhr †	Obduction. Im Ascites geringe Zahl von Keimen. Blut steril.
M. 23. 320 g. 24. Sept. 93	Nachm. 12½ Uhr 0,65 ccm Agaraufschw. Berl.	Nachm. 7 Uhr †	Obduction. Im Ascites reichlich Vibrionen. Herzblut steril.
M. 41. 250 g. 7. Oct. 93	Vm. ½11 Uhr 0,5 Agaraufschw. Berl.	Nachts †	Obduction. Im Ascites reichlich Vibrionen. Herzblut steril.



Diese Versuche (zu welchen eine grosse Zahl paralleler Experimente hinzutritt, da fast jeden Tag ein Controlthier geopfert werden musste) bestätigen zuerst die bekannte Thatsache, dass Cholerabacillen für Meerschweinchen hohe Pathogenität besitzen. In Bezug auf die Frage, ob die Tödtung der Meerschweinchen durch Infection oder Intoxication erfolgt, möchte ich mich durchaus auf den Boden der von Pfeiffer festgestellten Thatsachen stellen. Die Cholera der Meerschweinchen ist im Wesentlichen ein Vergiftungsvorgang. Dafür spricht einmal die ausserordentliche Schnelligkeit, mit der die ersten Zeichen der Erkrankung eintreten und zum Tode führen, zweitens die Thatsache, dass die durch Kochen abgetödteten Bacillen dasselbe Krankheitsbild hervorrufen. Dies beweist alsdann der Umstand, dass die lebend eingeführten Bacillen tödtlich wirken können, ohne in die Blutbahn einzutreten. Ich habe das Herzblut der gestorbenen Thiere im ganzen 16mal auf verschiedene Nährböden übertragen und es immer steril befunden; 2mal benutzte ich die Milz zu Uebertragungsversuchen und fand sie ebenfalls frei von Kommabacillen. Wenn andere Untersucher zu entgegengesetzten Resultaten gekommen sind, so handelt es sich um secundäre Bacillenvermehrung im schon vergifteten Organismus. 5mal habe ich den Versuch gemacht, aus dem Darminhalt der getödteten Thiere Kommabacillen zu züchten. Es ist niemals ein positives Resultat zu erhalten gewesen.

Neuerdings ist von Sobernheim (7) von Neuem das gegentheilige Resultat erhalten worden. Sobernheim konnte in 24 Fällen von intraperitonealer Injection 20mal massenhaft Bacillen im Darm nachweisen, während in $^2/_3$ der Fälle das Blut steril war und auch in der Darmwand die Bacterien nicht nachzuweisen war. Der Autor selbst vermochte nicht zu entscheiden, auf welche Weise die Bacterien in den Darm gelangt waren. Dies mit den Pfeiffer'schen Erfahrungen kaum vereinbare Versuchsergebniss hat zu einer umfassenden Nachprüfung durch Kolle (8) (unter Pfeiffer) geführt. Kolle hat 69 Meerschweinchen durch intraperitoneale Injectionen getödtet und in 80pCt. der Fälle unter Anwendung der Platten aus dem Darminhalt keine Cholerabacillen gewonnen. 20 pCt. der vergifteten Thiere liessen eine spärliche Anzahl Cholerabacillen aus dem Darm gewinnen. Kolle nimmt danach an, dass Sobernheim in der Mehrzahl seiner Versuche bei dem Einstich der Canüle direct ins Darmlumen gelangt sei.

Man kann diese Frage danach wohl als abgeschlossen betrachten, dass bei der intraperitonealen Injection von Cholerabacillen die Tödtung der Meerschweinchen wesentlich durch Giftwirkung vom Peritoneum aus erfolgt. Man darf weiter als sicher betrachten, dass das in Wirkung tretende Gift schon in den eingeführten Bacillen fertig gebidet enthalten ist.

Die klinische Betrachtung zieht aus diesen Versuchen die Lehre, dass eine Reihe von Symptomen, welche auch im Stadium algidum der Cholera des Menschen eine wesentliche Rolle spielen, — nämlich Tem-



peraturcollaps, lähmungsartige Schwäche der Extremitäten, krampfhafte Muskelzuckungen, Herzlähmung, — durch Giftstoffe ausgelöst werden, welche in den Kommabacillen enthalten sind und von dem Organismus aus diesen resorbirt werden. Die von der älteren Klinik vielfach gemachte Annahme, dass diese Symptome durch die aus Erbrechen und Diarrhoen resultirenden Wasserverluste bezw. die Austrocknung bedingt wären, wird also endgültig der Anschauung weichen müssen, dass es sich hierbei um bacteritische Giftwirkung handle.

Besondere Aufmerksamkeit habe ich in der letzten Versuchsperiode den Nieren der getödteten Meerschweinchen gewidmet; es wurden die Nieren von 8 Meerschweinschen (151, 162, 166, 173, 178, 180, 186, 202) frisch und z. Th. in gehärtetem Zustand untersucht. Es erübrigt, eine protokollarische Darstellung der Untersuchungen zu geben; denn in keiner der untersuchten Nieren der an intraperitonealer Cholera gestorbenen Thiere waren irgend welche pathololologische Veränderungen zu finden. Die Epithelien erwiesen sich gut erhalten; es fehlten Exsudationen, Cylinderanhäufungen, Erweiterungen der Canälchen etc. Herr Geh.-Rath Leyden hat selbst die Güte gehabt, eine Reihe solcher Nieren zu untersuchen und hat die Abwesenheit pathologischer Veränderungen ausdrücklich festgestellt (cf. diese Zeitschrift Bd. 22. S. 635.) Bekanntlich finden sich in den Nieren an Cholera verstorbener Menschen eine Reihe schwerer Veränderungen, wesentlich coagulationsnecrotischer Natur, wie sie auch neuerdings von verschiedenen Autoren beschrieben sind. Es ist noch immer keine Einigkeit über die Pathogenese dieser „Choleraniere“ erzielt worden. Während die Mehrzahl der Autoren dazu neigt, diese Veränderungen als durch Toxine bedingt an zusehen, hat namentlich Leyden (9) mit Energie die Meinung vertreten, dass die menschliche Choleraniere durch Ischämie entstehe. Der von uns an den Meerschweinchennieren, welche intensiver Toxinwirkung ausgesetzt waren, erhobene negative Befund, berechtigt wohl zu dem Schluss, dass dem Choleragift wesentlich nierenschädigende Eigenschaften fehlen.

Aus den berichteten Versuchen der intraperitonealen Vergiftung von Meerschweinchen durch Cholerabacillen ist in Bezug auf das Choleragift der wichtige Schluss zu ziehen, dass dasselbe seine charakteristischen toxischen Eigenschaften beibehält, auch wenn es auf 100° erhitzt ist. Nur bedarf es zur Auslösung gleichstarker Vergiftungssymptome wesentlich grösserer Mengen erhitzter als nicht erhitzter Culturen.

Diese Thatsache ist bereits von Gamaleia (10) und von Pfeiffer beachtet und zu Schlüssen für die Natur des Choleragiftes verwerthet worden. Gamaleia schliesst, dass das Choleragift ein Nucleoalbumin darstellt, welches bei der Erhitzung eine Nucleinsubstanz abspalte. Pfeiffer spricht sich nicht über die chemische Zusammensetzung aus, sondern sagt nur im allgemeinen, dass Siedehitze den specifischen Giftstoff der



Choleraculturen zersetzt und secundäre Giftkörper zurücklässt, die eine ähnliche Wirkung haben, aber erst in der 10- bis 20fachen Dosis den gleichen Effect erzielen.

Ich möchte glauben, dass meine Vergiftungsversuche auch die Deutung zulassen, dass von vornherein in den Cholerabacillen zwei Giftstoffe nebeneinander vorhanden sind. Die eine Substanz geht bei 60—80° zu Grunde, die zweite übersteht das Sieden. Da in den gekochten Culturen nur noch die zweite Substanz wirksam ist, so ist von dieser natürlich mehr nothwendig, als von den lebenden, in welchen die Wirkungen beider Gifte sich summiren.

Diese Anschauung, für die das Folgende wesentliche Stützen beibringen wird, ist von der Gamaleia's und Pfeiffer's insofern verschieden, als sie nicht primäre und secundäre Stoffe annimmt, von denen der eine zersetzt werden muss, damit der andere sich bildet, sondern als sie ein unabhängiges Neheneinandergelagertsein verschiedener chemischer Substanzen annimmt. Wir nennen Bacterien-Giftstoffe, die bei 100° zerstört werden, Toxine; solche, welche 100° aushalten, nach dem Vorgange von Buchner Proteine. Durch solche allgemeine Bezeichnung wird der chemischen Erkenntniss wenigstens nicht präjudicirt. Ich möchte also die Meinung aussprechen, dass die Cholerabacillen ein Toxin und ein Protein in ihrem Zellleib enthalten. Die bisher erkannten Vergiftungseffecte müssen als Wirkung des Proteins bezeichnet werden, da sie auch mit gesiedeten Bacillen zu erzielen sind; wenigstens entzieht sich dem Urtheil, wie weit das Toxin an den Wirkungen betheiligt ist.

Es schliesst sch hier die Frage an, ob beide Gifte, bezw. welches von den beiden für den Cholerabacillus specifisch ist. Pfeiffer nennt das unerhitzte „primäre Choleragift“ specifisch.

Jedoch widerspricht diese Bezeichnung seinen eigenen Resultaten, da er selbst angiebt, dass Vibrio Metschnikoff dieselben Wirkungen ausübt. Auch zeigt er ebenfalls selbst, dass das Sieden diese Wirkungen nicht aufhebt.

Als „specifisch“ ist doch nur eine Eigenschaft zu bezeichnen, welche einem Object ganz allein und keinem anderen zukommt. Wir reden in der Klink von specifischen Mitteln, welche nur gegen eine einzige Krankheit und keine andere sich heilsam erwiesen (Chinin gegen Malaria, Hg gegen Syphilis, Salicylsäure gegen Gelenkrheumatismus). So unantastbar erscheint uns die Specifität dieser Heilwirkung, dass wir aus dem Eintreten derselben die Besonderheit der geheilten Krankheitsprocesse diagnosticiren. — Wenn wir bisher von Specifität einer Bacterieneigenschaft sprachen, waren wir gewöhnt, dieselbe als durch das Leben des Bacteriums bedingt zu betrachten. Es ist specifisch für Pneumococcen, im Kaninchenkörper eine Septicämie zu erzeugen, specifisch für Tuberkelbacillen, Knötchen zu bilden, welche käsiger Necrose anheimfallen —



diese Eigenschaften gehen verloren, wenn man die betreffenden Bacterien zum Absterben bringt. Es muss aber zugegeben werden, dass logisch der Begriff der Specifität nicht mit dem des Lebens untrennbar verknüpft ist; man könnte auch Bacterienwirkungen als specifisch zulassen, welche die Siedehitze überdauern, obwohl bisher solche in Wirklichkeit nicht bekannt sind.

Danach durfte Pfeiffer sein „primäres Choleragift" deswegen nicht als specifisch bezeichnen, weil verschiedenen anderen Vibrionen dieselben Wirkungen im Thierexperiment zukommen. Acceptirt man aber die von mir gegebene Möglichkeit, dass Toxin und Protein von Beginn an im Cholerabacillus enthalten sind, so liegt es nahe, die Specifität der Giftwirkung — welche nun einmal in unsern Vorstellungen mit der Annahme pathologischer und klinischer Specifität eng verbunden ist — aufrecht zu erhalten, und dieselbe dem Toxin zuzuschreiben, während das Protein das nicht specifische Gift darstellen würde, welches auch den anderen Vibrionen zukommt und die Siedehitze überdauert. In den letzten Jahren ist nun von verschiedenen Seiten gezeigt worden, dass analoge Giftwirkungen von vielen anderen Bacterien erzeugt werden können, sodass die Specifität eines „primären Choleragiftes" wohl endgiltig aufgegeben werden muss.

Klein (11) und Sobernheim (12) tödteten Meerschweinchen durch intraperitoneale Injection von Agarculturaufschwemmungen des Proteus vulgaris, Prodigiosus, Typhus, Coli commune, Finkler, Heubacillus. Als tödtliche Dose zeigte sich in Sobernheim's Versuchen bei Proteus, Coli und Heubacillus 1 ccm der Agaraufschwemmung, bei Prodigiosus 0,5, bei Typhus 0,25 ccm, während der Finkler'sche Bacillus erst in Gaben von 1,5 ccm sich tödtlich erwies. Waren die Bacterien durch Sieden abgetödtet, so führte 1 ccm der Agaraufschwemmung aller dieser Culturen in keinem Falle zum Tode. Krankheitsverlauf und Obductionsbefund entsprach bei allen diesen Thieren aufs genaueste den bei der Choleravergiftung beobachteten Zeichen.

Ich habe nun Vergiftungsversuche an Meerschweinchen angestellt mit Prodigiosus sowie verschiedenen Arten von Bacterium coli, welche ich aus dem Koth gesunder Hunde rein gezüchtet habe.

27. November 1893 Nachm. 2 Uhr. M 155, 380 g, erhält 0,5 ccm einer Bouillonaufschwemmung 24 stünd. Agarcultur von Bacillus prodigiosus. Nachm. 4 Uhr 36,5. Thier sieht krank aus. Nachm. 7 Uhr 37,1.

28. November. Thier hat sich erholt, frisst. Ueberlebt.

27. November 1893 Nachm. 2 Uhr. M 156, 370 g, erhält 1,0 ccm derselben Prodigiosusaufschwemmung intraperitoneal. Nachm. 4 Uhr 36,6. Nachm. 7 Uhr 35,3. Stirbt des Nachts.

Obduction zeigt das Peritoneum leicht geröthet, die Därme stark injicirt, sehr wenig ziemlich klare Flüssigkeit in der Peritonealhöhle. Mikroskopisch reichlich kleine Bacillen in dem Ascites, wenig Leukocyten, welche von Bacillen erfüllt sind. Auf Gelatineröhrchen, die von der Ascitesflüssigkeit angelegt sind, verflüssigen sich



nach einigen Tagen unter Rothfärbung. Gelatineröhrchen mit dem Herzblut beimpft bleibt steril.

29. November Vorm. 11 Uhr. M 158, 390 g, erhält 0,8 ccm Bouillonaufschwemmung der 24 stündigen Agarcultur eines Darmbacillus, welcher aus dem Koth eines Hundes gezüchtet ist (D X). Nachm. 2 Uhr 36,4. Nachm. 7 Uhr 34,6. Stirbt des Nachts. Obduction ergiebt die Därme und das Peritoneum ziemlich stark injicirt. Kein flüssiges Exsudat im Peritonealraum. Deckglas, welches auf der Serosa aufgetupft wird, enthält mässig reichlich die Bacillen, zum Theil in Leukocyten eingeschlossen. Auf der Agarcultur, die mit einer auf dem Peritoneum bewegten Oese bestrichen wird, gehen Colonien des Darmbacteriums von einander getrennt auf. Herzblut steril.

29. November Vorm. 11 Uhr. M 159, 410 g, erhält 0,8 ccm Agarculturaufschwemmung eines Darmbacteriums, welches aus dem Koth von Hund 17 reingezüchtet ist (D XVII α). Nachm. 2 Uhr 32,2. Nachm 5 Uhr †. Bald nach der Injection war das Thier schwerkrank, sass still mit gesträubtem Haar. Um 2 Uhr zeigte sich beim Erheben bezw. Fortstossen deutliche Lähmung der Hinterbeine.

Obduction Nachm. 6 Uhr. Röthung der Serosa, sehr wenig klares Exsudat, in demselben mikroskopisch spärliche Bacillen. Im Herzblut keine Bacillen.

29. October Vorm. 11 Uhr. M 160. 480 g. 1,0 ccm Agarculturaufschwemmung eines zweiten Bacillus, welcher aus dem Koth von Hund 17 gezüchtet ist (D XVII β, unterscheidet sich von XVII α durch bedeutend langsameres Wachsthum auf der Agarplatte, ist ihm aber morphologisch gleich). Nachm 2 Uhr 34,7. Nachm. 6 Uhr †. Obduction gleich nach dem Tode. Starke Injection des Peritoneums und der meteoristischen Därme. Keine peritonitische Flüssigkeit. Das Herzblut ist steril. (Gelatineplatten).

29. November Vorm. 11 Uhr. M 161, 400 g, erhält 0,8 ccm Agaraufschwemmung eines Bacterium coli, welches aus den Fäces von Hund 20 gezüchtet ist. Das Thier ist bald nach der Injection schwerkrank. Nachm. 2 Uhr 33,4. Nachm. 6 Uhr †. Obduction am nächsten Morgen zeigt Röthung des Peritoneums und der Därme ohne Exsudat.

4. December Nachm. 6 Uhr. M 163, 460 g, erhält intraperitoneale Injection von 1,0 ccm einer eben bereiteten Mischung gleicher Theile Agaraufschwemmung von Cholerabacillen und Darmbacillen XVII β. Stirbt in der Nacht.

Obduction 5. December: Leicht getrübter Ascites, enthält in reicher Menge ziemlich gleich gemischt beide Bacterien. Herzblut steril.

4. December Nachm. 6 Uhr. M 164, 250 g, 1,0 ccm einer Mischung gleicher Theile Agaraufschwemmung von Cholerabacillen und Darmbacillen XX. Stirbt in der Nacht.

Obduction 5. December: Im geringfügigen Ascites beide Bacterien reichlich enthalten.

Diese Beobachtungen vermögen die bekannten oben erwähnten Versuche von Klein und Sobernheim nur zu bestätigen. Ganz gewöhnliche, im Darm schmarotzende Bacterien tödten das Meerschweinchen unter genau denselben Erscheinungen wie die Cholerabacillen.

Die klinische Betrachtung wird hieraus mehrfach Schlüsse zu ziehen haben. Für die Diagnostik der Cholera asiatica wird das Thierexperiment nur noch mit bestimmten Einschränkungen ausschlaggebend sein. Man wird auch ferner schliessen dürfen, dass Bacterien, welche das Meerschwein bei intraperitonealer Injection nicht tödten, nicht als Cholerabacillen anzuer-



kennen sind. Auf diese Weise ist es gelungen, eine Reihe von Wasservibrionen, welche dem Cholerabacillus morphologisch ähnlich sind, ohne dessen Pathogenität zu besitzen, von ihm zu trennen. Andererseits darf der einfache Nachweis der intraperitonealen Tödtung des Meerschweinchens in keiner Weise mehr für die besondere Natur eines verdächtigen Bacteriums in die Wagschale fallen.

Die allgemeine pathologische Betrachtung zieht aus diesen Versuchen den Schluss, dass Symptome, wie sie der Cholera als eigenthümlich zuzukommen schienen, auch durch wenig gefährliche Bacterien hervorgerufen werden können. Temperaturcollaps, krampfhafte Muskelzuckungen, Lähmung der Hinterextremitäten sind nicht mehr als „Cholerasymptome" aufzufassen, sondern Zeichen der Ueberfluthung des Nervensystems mit Bacteriengiften im Allgemeinen. Bis auf Weiteres sind wir sicherlich berechtigt, diese Gifte, welche sich durch eine so grosse Conformität gewisser Wirkungen auszeichnen, unter eine grosse Kategorie zusammenzufassen. Und da diese Gifte ihre Wirkungen durch langes Sieden nicht ändern, so darf man sie insgesammt als Proteine bezeichnen. Doch sei besonders betont, dass dieser Sammelname der eigentlichen chemischen Natur nichts präjudiciren soll. Auch das muss gänzlich unentschieden bleiben, ob alle diese Proteine nicht unter sich noch wesentliche Verschiedenheiten darbieten. Es genügt, darauf hinzuweisen, dass gewisse chemische Substanzen, wie Kaliumnitrit und Arsenik bei intraperitonealer Injection an Meerschweinchen ebenfalls „Cholera-Symptome", d. h. Temperaturcollaps und Lähmungserscheinungen hervorufen.

Wir resumiren uns dahin, dass der Choleratod der Meerschweinchen eine „Proteinwirkung" darstellt, wie sie viele andere Bacterien ebenfalls erzeugen können. Es fragt sich, ob durch diese Feststellung diese Lebensäusserung der Cholerabacillen ganz ihres specifischen Ranges entkleidet ist. Die Beantwortung dieser Frage ergiebt sich z. Th. aus der Betrachtung der zur Tödtung nothwendigen Mengenverhältnisse.

Von den nicht parasitischen Bacterien sind verhältnissmässig grosse Mengen zur Tödtung des Thieres nothwendig. Von Bacillus prodigiosus erwies sich 1,0 ccm der Agarculturaufschwemmung als tödtlich, 0,5 ccm derselben Aufschwemmung wurde vertragen. Ebenso zeigte sich in Sobernheim's Versuchen, dass die tödtliche Dose meist 0,5 betrug und 0,25 gut vertragen wurde.

Dass so geringe Mengen von Saprophyten, wie etwa bei manchen Choleraculturen, tödtlich wirkten, ist nicht bekannt geworden. Es gelingt namentlich nicht, die Giftigkeit nichtvirulenter Bacterien durch die „Thierpassage" zu steigern, während bekanntlich die Virulenz der Parasiten bedeutend wächst, wenn man sie in grösseren Mengen zur Tödtung von Thieren verwendet und die bacterienhaltigen Exsudate des getödteten

Organismus auf neue Thiere überträgt. In neueren Versuchen, auf die ich in anderem Zusammenhange zurückkomme, habe ich gefunden, dass eine lange Erhaltung bezw. Steigerung der Virulenz auch auf künstlichen Nährböden möglich ist, sofern diese völlig nucleinfrei hergestellt werden. Ich habe nun auch versucht, die Giftigkeit von Prodigiosus durch mehrfaches Uebertragen auf Thiere bezw. durch künstliche Züchtung auf nucleinfreien Nährböden zu steigern. Aber so viel kann ich schon aussagen, dass eine Steigerung der Virulenz bei Prodigiosus nur in ganz geringfügigem Maasse möglich ist. Ebenso ist der Verlust der Giftwirkung, den Bacillus prodigiosus durch Sieden erleidet, ein höchst unbeträchtlicher. Die Menge der abgetödteten Cultur, die man zur Tödtung braucht, ist noch nicht einmal doppelt so gross als die lebende Menge.

Im Gegensatz hierzu hatte meine erste Choleracultur schliesslich eine derartige Virulenz, dass 0,05 ccm, d. i. ein Tropfen der Bouillonculturen, genügte, das Meerschweinchen zu tödten. Und diese hohe Giftigkeit war allmälig entstanden dadurch, dass die Culturen immer von Neuem durch den Thierkörper gegangen waren. So hochgiftige Culturen sinken durch das Kochen etwa auf den zehnten Theil ihrer Giftigkeit herab.

Ich möchte auch auf diese Verhältnisse die obige Betrachtung anwenden. Die Cholerabacillen besitzen neben der allgemeinen Giftsubstanz, dem Protein, eine specifische, das Toxin. Die Menge der ersteren ist unabhängig vom Alter und Erwärmungszustand, sie ist in lebenden und todten, in parasitären und saprophytischen Bacterien enthalten. Toxine sind in den Saprophyten nur in geringer, in den Parasiten in erhöhter Menge enthalten. Die Toxinmenge spricht sich klinisch in der Virulenz aus; sie nimmt ab mit langem Wachsthum auf künstlichem Nährboden und steigert sich durch vielfache Passage durch den Thierkörper. Welcher Art sind die Zeichen, welche die Toxine im Thierkörper hervorbringen? Hierüber geben die bisherigen Versuche keine Auskunft, da keine Möglichkeit besteht, Toxin ohne Protein zu injiciren. Wir können bloss den Schluss ziehen, dass die Proteinwirkung um so schneller und eclatanter hervortritt, je mehr Toxin gleichzeitig eindringt. Die eventuelle specifische Toxinwirkung bleibt aber beim Proteintod verborgen.

Sehen wir von der Theorie ab, so zeigt sich eine Verschiedenheit des durch die Cholerabacillen und die Saprophyten verursachten Vergiftungsvorganges darin, dass von den ersteren bedeutend weniger zur Erzielung der Vergiftung nothwendig ist als von anderen Bacterien. In diesem quantitativen Verhältniss könnte man versucht sein, die specifische Eigenschaft der Cholerabacterien zu fixiren. Dass diese Eigenschaft wandelbar und durch physikalische Einflüsse zu vernichten ist, brauchte nicht gegen ihren specifischen Charakter zu sprechen. Indessen möchte ich doch auch das quantitative Verhältniss, so bemerkenswerth es ist, nicht als durchaus specifisch betrachten. Es giebt ja zweifellos eine



Reihe anderer Parasiten, die in gleich geringer Menge das Meerschweinchen tödten. Ich selbst habe vor längerer Zeit Typhusbacillen aus der Milz eines Menschen gezüchtet, von welchen ebenfalls 0,1 ccm Bouilloncultur, intraperitoneal injicirt, ein Meerschweinchen tödtete. Auch in praktischer Beziehung würde es misslich sein, Specifitätsansprüche wesentlich auf quantitative Unterschiede zu basiren, wenn diese nicht ausserordentlich scharf begrenzt sind, sondern wie in diesen Fällen vielfache Uebergänge darbieten.

Ich komme also zu dem Schluss, dass das Krankheitsbild der Vergiftung der Meerschweinchen durch Cholerabacillen klinische Specifität nicht darbietet, sondern dass das Specifische in Verhältnissen gelegen ist, welche erst durch die Analyse des Immunisirungsvorganges hervortreten.

2. Immunisirung der Meerschweinchen gegen intraperitoneale Injection von Kommabacillen.

Mit der Frage der Immunisirung von Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Vergiftung haben sich eine grosse Reihe von Autoren beschäftigt.

Ferran (12), Zaeslein (13), Gamaleia (14) haben bald nach der Entdeckung der Kommabacillen berichtet, dass Meerschweinchen durch subcutane bezw. intraperitoneale Einverleibung nicht tödtlich wirkender Culturmengen derselben gegen tödtlich wirkende Injection immunisirt werden könnten.

Brieger, Kitasato und Wassermann (15) hielten ursprünglich für erfolgreiche Choleraimmunisirung den Zusatz von Thymusextract zu den Culturen für nothwendig. Sie benutzten zur Vorbehandlung „Thymuscholerabouillon", welche 15 Minuten lang auf 65° erhitzt war, und gaben an, dass 80 pCt. der vorbehandelten Thiere trotz wiederholter stärkster Intoxication am Leben blieben. Ein gleicher Erfolg war nach dieser Veröffentlichung ohne Thymuszusatz nicht zu erreichen. Später sind Brieger und Wassermann (16) von dieser Meinung zurückgekommen.

Ich gebe nun in Tabellenform einige Versuche über erfolgte Schutzimpfung gegen die intraperitoneale Injection, über welche ich z. Th. bereits in meinen ersten Veröffentlichungen kurz berichtet habe.

No. und Gewicht.	Datum und Art der Vorbehandlung.	Datum und Art der Vergiftung.	Erfolg.
M. 12. 370 g.	22. Juni 92 per os Soda-Opium, 5 ccm Ch.-B.70°.	1. Juli 12 Vm. 1 ccm Ch.-B.	1. Juli 1 Nm. 39,1. 5 Nm. 37,3, überlebt.
M. 13. 510 g.	23. Juni per os Soda-Opium, 4 ccm Ch.-B.	6. Juli 6 Nm. 1 ccm Ch.-B.	7. Juli Vm. 38.1, überlebt.

No. und Gewicht.	Datum und Art der Vorbehandlung.	Datum und Art der Vergiftung.	Erfolg.
M. 16. 420 g.	25. Juni 92 1 ccm Bouilloncultur 2 Std. auf 70° erhitzt. 26. Juni 1,0 ccm do. 27. Juni 1,5 ccm. 28. Juni 1,5 ccm.	30. Juni 11 Vm. 1 ccm Cholera-Bouillon.	30. Juni 2 Nm. 37,6, 5 Nm. 38,5, überlebt.
M. 17. 420 g.	25.—28. Juni genau wie M. 16.	30. Juni 11 Vm. 1 ccm Ch.-B.	30. Juni 2 Nm. 38,1, überlebt.
M. 18. 390 g.	25.—28. Juni wie M. 16.	30. Juni 11 Vm. 1 ccm Ch.-B.	30. Juni Vm. 38,5, überlebt.
M. 20. 380 g.	28. Juni 2,5 ccm Ch.-B. 2 Std. 70° erhitzt.	30. Juni 11 Vm. 1 ccm Ch.-B.	30. Juni Vm. 37,8, überlebt.
M. 22. 400 g.	29. Juni 2,5 ccm Cholera-Bouillon 2 Std. 70°.	1. Juli 12 Vm. 1 ccm Ch.-B.	1. Juli 2 Nm. 37,4, 5 Nm. 38,1, überlebt.
M. 23. 440 g.	1. Juli per os Soda-Opium, 5 ccm Ch.-B. 40,5°.	6. Juli 6 Nm. 1 ccm Ch.-B.	7. Juli Vm. 37,4, überlebt.
M. 24. 360 g.	1. Juli 1 ccm Ch.-Bouilloncultur, welche 3 Tage lang 40,5 gewachsen ist. 2. Juli dasselbe. 3. Juli 1,5 ccm. 4. Juli 1,5 ccm.	6. Juli 6 Nm. 1 ccm Ch.-B.	7. Juli Vm. 38,3, überlebt.
M. 25. 380 g.	3.—7. Juli wie M. 24.	8. Juli 9 Vm. 1 ccm Ch.-B.	8. Juli 2 Nm. 37,8, überlebt.
M. 29. 370 g.	3. Juli Ch.-B. 2½ Std. mit elektr. Strom 250 M.A. in grosser Zelle. 5. Juli dieselbe Injection.	7. Juli 2 Nm. 1 ccm Ch.-B.	7. Juli 7 Nm. 36,5, 8. Juli Vm. 38,1, überlebt.
M. 30. 410 g.	5. Juli Ch.-B. 1 ccm (24 Std. mit elektr. Strom 20 M.A. im Reagensglas). 6. Juli 1 ccm do. 7. Juli 1 ccm do. 8. Juli 1 ccm do.	10. Juli 10 Vm. 1 ccm Ch.-B.	10. Juli 6 Nm. 36,8, 11. Juli 10 Vm. 37,9, überlebt.
M. 33. 500 g.	15. Juli Ch.-B. 1,5 ccm 24 Std. Elektr. 20 M.A. 17. Juli 1,5 ccm Ch.-B.-C. 19. Juli 1,5 ccm Ch.-B.-C.	21. Juli 7 Nm. 1 ccm Ch.-B.	22. Juli Vm. 38,1, überlebt.
M. 36. 480 g.	19. Juli Ch.-B. 2,5 ccm 24 Std. elektr. 20 M.A. 23. Juli 2,5 ccm Ch.-B.-C.	25. Juli 10 Vm. 1 ccm Ch.-B.	6 Nm. 35,3. 26. Juli 10 Vorm. 38,1, überlebt.
M. 37. 470 g.	20. Juli per os Soda-Opium, 8 ccm Ch.-B. 2 Std. 70°.	25. Juli 1 ccm Ch.-B.	6 Nm. 34,8. 26. Juli 10 Vorm. 36,5, 6 Nm. 38,1, überlebt.
M. 81. 500 g.	12. Sept. 1¼ Nm. 0,6 ccm 16 std. Ch.-Bouillon mit 1 Oese Agarcultur unerwärmt. ½6 Nm. 35,2. ½11 A. 35,2. 13. Sept. ½10 Vm. 37,5, 5 Nm. 38,4.	14. Sept. 11 Vm. 1 ccm Ch.-B. mit 1 Oese Agarcultur.	14. Sept. 6¾ Nm. 36,5. 15. Sept. 5 Nm. 39,2, überlebt.



No. und Gewicht.	Datum und Art der Vorbehandlung.	Datum und Art der Vergiftung.	Erfolg.
M. 82. 420 g.	12. Sept. dieselbe Giftmenge wie M. 81, 2std. 70°. $^1/_2$6 Nm. 38,8. 13. Sept. $^1/_2$10 Vm. 38,5.	14. Sept. 11 Vm. 1 ccm Ch.-B. mit 1 Oese Agarcult.	14. Sept. $6^3/_4$ Nm. 34,2, Nachts †.
M. 83. 440 g.	12. Sept. 0,1 ccm Ch.-B. subcutan. 16. Sept. 0,2 subcutan. 22. Sept. 0,2 subcutan. 28. Sept. 0,5 subcutan. 5. Octbr. 0,5 subcutan. 12. Oct. 0,5 subcutan. 20. Oct. 0,5 subcutan.	24. Oct. 10 Vm. 1,0 ccm Ch.-B. i. per.	6Nm. 39,5. 25. Oct. 10 Vorm. 38,1, überlebt.
M. 86. 480 g.	13. Sept. 1 Nm. 0,6 ccm 24std. Ch.-Bouillon unerwärmt mit 1 Oese Agarcultur. 5 Nm. 35,8. 14. Sept. 1 Nm. 34,9, $6^1/_4$ Nm. 35,3. 15. Sept. $4^1/_2$ Nm. 38,3.	16. Sept. $10^1/_2$Vm. 1 ccm Ch.-B. mit 1 Oese Agarcultur.	17. Sept. $11^1/_2$Vm. 37,9. 18. Sept. 10 Vm. 38,2, überlebt.
M. 87. 540 g.	13. Sept. 1 Nm. dieselbe Giftmenge wie M. 86, 2 Std. 70°. 5 Nm. 37,5. 14. Sept. 1 Nm. 38,0. 15. Sept. 4 Nm. 37,6. 16. Sept. 10 Vm. 38,3.	16. Sept. $10^1/_2$Vm. 1 ccm Gift wie M. 86.	16. Septbr. $3^1/_2$ Nm. †.

Aus diesen Versuchen, deren gleichsinnige Wiederholungen nicht in die Tabelle aufgenommen sind, folgt, dass Meerschweinchen vor dem Choleratod geschützt sind, wenn sie vor der Injection der tödtlichen Giftmengen geringere Quantitäten derselben oder grössere Quantitäten abgeschwächten Giftes erhalten haben. Die Abschwächung des Giftes kann durch verschiedenartige Erwärmung geschehen; die Culturen waren zur Immunisirung gleich geeignet, wenn sie nach 14stündigem Wachsthum im Brütschrank 2 Stunden auf 70° erwärmt waren, oder wenn sie 3 Tage bei 40,5° gewachsen waren. Als immunisirend erwiesen sich auch Culturen, welche der Einwirkung des constanten elektrischen Stromes[1]) ausgesetzt gewesen waren; in der einen Reihe der Versuche war ein Strom von 250 M.A. $2^1/_2$ Stunden lang in einer grösseren Zersetzungszelle durch die Cultur hindurchgeströmt, in der anderen Reihe hatte ein Strom von 20 M.A. in Reagensgläsern 24 Stunden eingewirkt. Immunität wurde auch verliehen, wenn die vorbereiteten Culturen unter bestimmten Vorsichtsmaassregeln in den Magen eingebracht wurden. Es lässt sich das Princip aus den Versuchen ableiten: Choleradurchgiftung schützt Meerschweinchen gegen Choleratod.

Es ist nun die Frage zu erörtern, auf welche Weise dieser Impfschutz zu Stande kommt.

Die einfache Betrachtung der erhobenen Thatsachen gestattet die theoretische Deutung, der ich im Beginn dieser Untersuchungen zugeneigt

1) Vergl. Dr. S. Krüger, Ueber die Einwirkung des elektrischen Stroms auf Bacterien. Diese Zeitschr. Bd. 22. S. 191. (Aus der I. medic. Klinik).



habe, dass durch das Choleragift, welches man dem Organismus zuführt, antitoxische Substanzen in demselben gebildet würden, welche die Wirkung weiterer Toxinmengen aufheben. Diese Deutung, welche sich an Behring's bekannte Tetanusarbeit anschloss, war für mich um so naheliegender, als F. Klemperer und ich in unsern Studien über Pneumococcen-Infection dieselbe in jeder Weise erprobt gefunden hatten. Die von mir über Choleraimmunisirung angestellten Versuche schienen insofern eine vollkommene Analogie zu jenen darzubieten, als auch hier nicht nur durch abgeschwächte Cultur gegen tödtlich wirkende ein Schutz erzielt wurde, sondern auch bei der Cholera dieser Schutz durch das Blutserum immunisirter Thiere zu übertragen war.

Ueber diese Versuche berichten folgende Protokollauszüge:

Vorbehandlung des blutliefernden Thieres.	Injection des Schutzserums.	Vergiftung und Erfolg derselben.	Controlthier.
Kaninchen 644. 2100 g erhält am 10. Juli 1892 1,0 ccm Cholerabouillon intravenös, 12. Juli 1892 1,0 ccm, 14. Juli 1892 1,0 ccm. Aderlass 20. Juli 1892	M. 38 erhält am 22. Juli 2,0 ccm Serum K. 644 intraperitoneal injicirt, M. 39 1,0 ccm	25. Juli. M. 38 u. M. 39 1 ccm Cholerabouillon mit 1 Oese Agar. M. 39 † 26. Juli, M. 38 überlebt	M. 47. † Nachts.
Kaninchen 645. 1870 g. 12. Juli 2 ccm Cholerabouillon, 2 Std. auf 70° erwärmt intravenös, 14. Juli 3 ccm derselben Cultur, 16. „ 3 „ „ „ 18. „ 3 „ „ „ 22. „ Aderlass	24. Juli. M. 45 1,0 ccm, M. 46 0,5 ccm Serum K. 645.	25. Juli. M. 45 u. M. 46 1 ccm Ch.-B. mit Agar. M. 46 † Nachts, M. 45 überlebt	M. 47. † Nachts.

Nach dieser Feststellung glaubte ich, dass der durch die Uebertragung von 2 ccm Serum erzeugte Schutz von der Vorbehandlung der Kaninchen abhängig war. Bald darauf konnte ich feststellen, dass das Blutserum normaler, niemals vorbebehandelter Menschen in Mengen von 1,0 ccm Meerschweinchen gegen intraperitonealer Choleraintoxication schütze. Im Anschluss daran fand ich dieselbe Eigenschaft auch im Blutserum des Kaninchen vorhanden.

Von Aderlass-Blutserum eines nicht vorbehandelten Kaninchens erhält am 12. Sept. M. 84 1,0 ccm, M. 85 2,0 ccm. Am 13. Sept. beide Meerschweinchen je 1,0 ccm Cholerabouillon mit 1 Oese Agarcultur. Beide Meerschweinchen überstehen die Erkrankung. Controlthier stirbt nach 8 Stunden. Von demselben Blutserum erhält M. 88 am 14. Sept. 0,5 ccm; am 18. Sept. 1,0 Ch.-B. †.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass das normale Kaninchenblutserum in Gaben von 1,0 ccm Meerschweichen Choleraschutz verleiht. Wenn das Blutserum der beiden vorbehandelten Kaninchen (644, 645), über welche oben berichtet ist, sich nicht wirksamer erwies als das des Normalthiers, so möchte ich den Grund darin suchen, dass die Blutentnahme zu zeitig stattfand. In den folgenden Versuchen zeigte sich eine stärkere Wirksamkeit des Serums vorbehandelter Kaninchen; auch in diesen Versuchen hätte sich wohl die immunisirende Fähigkeit des Blutserums noch kräftiger erwiesen, wenn der Aderlass mehrere Tage später erfolgt wäre,



Vorbehandlung des blutliefernden Thieres.	Injection des Schutzserums.	Vergiftung und Erfolg derselben.
Kaninchen 671. 1650 g. 23. Sept. 2,0 ccm Ch.-B. 70° intravenös, 27. Sept. 2,5 ccm, 29. Sept. 1,0 ccm subcutan. Sehr starkes entzündl. Oedem, das langsam zurückgeht. 13. Oct. 1,5 ccm subcutan. Dasselbe Oedem. Aderlass 19. Oct.	Serum K. 671 21. Oct. M. 163 1,0 ccm, M. 164 0,5 „ M. 165 0,25 „ M. 166 0.1 „ intraperitoneal	Alle 4 Meerschw. am 22. Oct. Vm. 10 mit M. 167 je 1,0 ccm Ch.-B. m. Agarcultur. M. 166, M. 167 sterben in der Nacht, M. 163, 164, 165 überleben.

In diesem letzten Versuch ist also durch die Vorbehandlung die immunisirende Fähigkeit des Blutserums 4mal so stark geworden als die des unvorbehandelten Kaninchens.

In diesen Versuchen, welche die Uebertragung der Choleraimmunität durch das Blutserum beweisen, ist eine weitgehende Analogie zwischen Cholera und Pneumonie gegeben.

Freilich konnten diese Analogien, obwohl sie das Vorhandensein antitoxischer Functionen höchst wahrscheinlich machten, doch noch nicht die vollkommene Gleichheit der pathologischen Verhältnisse absolut beweisen.

Es existirten damals bereits Untersuchungen, welche zeigten, dass theoretisch auch andere Erklärungsmöglichkeiten zu berücksichtigen waren.

Metchnikoff (17) hatte bei der Hog-Cholera gezeigt, dass man Kaninchen leicht gegen die tödtliche Dose der Bacillen immunisiren kann. Das Serum so immunisirter Thiere überträgt den Impfschutz leicht auf andere Thiere. Aber die immunisirten Thiere selbst erliegen grösseren Dosen des Giftes der Hog-Cholerabacillen. Hieraus hat Metchnikoff die Folgerung gezogen, dass die Thiere zwar immun, aber nicht giftfest sind und hat das Bestehen antitoxischer Functionen gänzlich in Abrede gestellt. In konsequenter Verfolgung seiner bekannten Lehre von der abtödtenden Kraft der Phagocyten erklärt er das Eintreten der Immunität durch die Stimulirung der Leukocyten, welche die Unschädlichmachung der eindringenden Bacillen übernehmen, ohne die Gifte irgendwie beeinflussen zu können.

Später hat Metchnikoff's Schüler Issaeff (18) dieselbe Art der Erklärung auch auf die Pneumococcen-Immunität anzuwenden gesucht. Ich bin indess der Meinung, die wir demnächst ausführlich begründen werden, dass dieser Uebertragungsversuch durchaus verfehlt ist. Für die Erklärung der Pneumococcen-Immunität kommt in erster Linie das specifische Antitoxin der Pneumococcen in Frage. Wie steht es aber mit der Erklärung der Choleraimmunität? Metchnikoff hatte auf dem



Leipziger Congress für innere Medicin (1892), wo er seine Experimente über Hog-Cholera in eindringlicher Weise vortrug, bereits angedeutet, dass er die Immunität ohne Giftfestigkeit für die Regel, die Immunität durch Giftfestigung für die Ausnahme hielt. Wenn ich gleichwohl in meinen ersten Publicationen die Erklärung durch Antitoxinwirkung festhielt, so geschah es im Wesentlichen deswegen, weil schon damals meine Experimente an Menschen und Kaninchen gelehrt hatten, dass mit steigender Giftzufuhr auch die Wirkungskraft des Blutserums des durchgifteten Organismus zunahm, so dass hierin eine weitere, sehr vollkommene Analogie zwischen Tetanus, Diphtherie und Pneumonie einerseits und Cholera andererseits gegeben war.

Gleichwohl musste ich im weiteren Verlauf meiner Arbeit erkennen, dass trotzdem zwischen diesen beiden Gruppen ein wesentlicher Unterschied gelegen war. War meine Anschauung von der Natur des Immunisirungsprocesses bei der Meerschweinchen-Cholera eine vollkommen richtige, so musste es auch gelingen, Meerschweinchen gegen immer grössere Mengen von Choleracultur zu schützen. Es gelingt bekanntlich, Thiere gegen ganz enorme Mengen von Tetanus- und Diphtheriegift zu schützen, und wir haben Kaninchen durch immer gesteigerte Zufuhr von Pneumococcencultur gegen das 1000fache der einfach tödtlichen Dose geschützt gefunden.

Die folgenden Versuche zeigen, wie sich Meerschweinchen gegenüber der Injection gesteigerter Mengen von Choleracultur verhalten.

M. 280. 550 g.

5. Jan. 1893 Nm. 1/2 7 Uhr 0,6 ccm 24std. Bouilloncultur (Altona) intraperiton.
6. „ Vm. 7 „ 39,2.
6. „ „ 11 1/2 „ 0,6 ccm 24stünd. Bouilloncultur.
Nm. 6 Uhr 39,8. 9 Uhr 39,1.
9. „ Nm. 7 1/2 „ 2 ccm Bouilloncultur.
11. „ 0,4 ccm Agaraufschwemmung (eine Cultur mit 6 ccm Bouillon aufgeschwemmt).
15. „ 0,6 „ Agaraufschwemmung.
17. „ 0,8 „ „
19. „ 1,0 „ „ Nachts †.

Obduction. Die Därme und die Leber mit peritonitischen Adhäsionen bedeckt. Sehr wenig leicht getrübter Ascites; mikroskopisch in demselben viel Leukocyten, keine Bacillen. Durch Agarcultur vereinzelte Cholerakeime gewonnen. Aus dem Blut keine Keime zu erhalten.

M. 281. 550 g.

5. Jan. 1893 Nm. 1/2 7 Uhr 0,3 ccm 24std. Bouilloncultur (Altona).
6. „ Vm. 7 „ 39,5.
6. „ „ 11 1/2 „ 0,6 ccm 24std. „
Nm. 6 Uhr 39,0. 7 Uhr 39,0.
9. „ 2 ccm Bouilloncultur.
11. „ 0,4 ccm Agaraufschwemmung.
15. „ 0,6 „ „ Nachts †.

Obduction ergiebt leicht getrübten Ascites. In demselben reichliche Kommabacillen, wenig Leukocyten. Culturen gehen reichlich auf.

M. 282. 580 g.
6. Jan. 1893 Vm. 11 1/2 Uhr 1 ccm 17std. Bouilloncult. (Alt.) Ab. 6 1/2 Uhr 39,3.
9. „ 2 ccm 24std. Bouilloncultur. (Alt.)
11. „ 0,4 „ Agaraufschwemmung.
15. „ 0,6 „ „
17. „ 0,8 „ „
19. „ 1,0 „ „
22. „ 1,0 „ „
28. „ 1,5 „ „ Nachts †.
Obduct. Im Ascites ziemlich reichlich Cholerabacillen durch Mikroskop und Cultur nachgewiesen.

M. 284. 595 g.
6. Jan. Vm. 12 Uhr 0,8 ccm Ch.-B. (Altona). Abends 7 Uhr 39,4. 11 Uhr 39,3.
11. „ 0,2 ccm Agaraufschwemmung.
15. „ 0,6 „ „
17. „ 0,8 „ „
19. „ 1,0 „ „
22. „ 1,5 „ „ Nachts †.
Obduct. Im trüben Ascites Cholerabacillen enthalten. Vom Inhalt des Dünndarms 6 Gelatineplatten, enthalten keine Cholerabacillen.

M. 289. 530 g.
9. Jan. 1893 Nm. 1/2 6 Uhr 0,1 ccm Massaua-Bouillon. (Von dieser Cultur 0,2 ccm M. 290 getödtet.)
11. „ 0,1 ccm Massaua-Bouillon.
12. „ 0,15 „ „ „
13. „ 0,3 „ „ „
15. „ 0,5 „ „ „
19. „ Nm. 2 Uhr 0,6 ccm Mass.-Bouillon. (Von dieser Bouillon 0,2 M. 305 †.) Nm. 7 Uhr †.
Ascites sehr reichlich von Kommabacillen erfüllt.

M. 293. 506 g.
10. Jan. 0,2 ccm Agaraufschwemmung (Altona).
12. „ 0,5 „ „
15. „ 0,6 „ „
17. „ 1,0 „ „
19. „ 0,3 „ Massaua-Bouillon.
22. „ 0,6 „ „ „
18. Febr. Aderlass.
26. „ Nm. 1 Uhr 1,0 ccm Massaua-Bouillon. Nm. 7 34,3. Abends †.
Von dem Blutserum dieses Meerschweinchens am 22. Febr.:
M. 326. 0,2 ccm intraperitoneal.
M. 327. 0,05 „ „
Beide am 25. Febr. Nm. 0,3 ccm Massaua-Bouillon, hiervon M. 328 0,05 ccm. Die vorbehandelten Thiere überleben, das Controlthier stirbt.

M. 295. 480 g.
11. Jan. 0,1 ccm Massaua-Bouillon.
12. „ 0,1 „ „ „

13. Jan. 0,2 ccm Massaua-Bouillon.
15. „ 0,3 „ „ „
17. „ 0,4 „ „ „
22. „ 0,5 „ „ „ Nachts †.
Obduction: reichlich Kommabacillen im gering vorhandenen Ascites.

M. 300. 355 g.
12. Jan. 0,1 ccm Massaua-Bouillon.
13. „ 0,1 „ „ „
15. „ 0,2 „ „ „
17. „ 0,3 „ „ „
19. „ Nm. 2 Uhr 0,5 ccm M.-B. Nm. 4 Uhr 35,8. 7 Uhr 37,1.
22. „ „ 2 „ 0,8 „ „ „ 5 „ 33,1. 8 „ †.
Der Ascites enthält sehr reichlich Kommabacillen.

M. 303. 360 g.
17. Jan. 0,1 ccm Massaua-Bouilloncultur.
19. „ 0,3 „ „ „
22. „ Nm. 2 Uhr 0,4 Mass.-B. Nm. 7 Uhr †.

M. 307. 250 g.
20. Jan. 0,05 ccm Massaua-Bouillon.
21. „ 0,1 „ „ „
29. „ 0,2 „ Massaua-Agaraufschwemmung.
31. „ 0,3 „ „ „
4. Febr. Nm. 7 Uhr 0,3 ccm Massaua-Bouilloncultur.
Nm. 9 Uhr 35,8. 5. Febr. Vm. 37,8.
14. „ Aderlass. Das Thier stirbt bald danach.

Aus den hier mitgetheilten Untersuchungen, welche nur einen Theil der angestellten Versuche bilden, geht klar hervor, dass die künstliche Immunität bei Cholera eine quantitativ begrenzte ist.

Es zeigte sich, dass von der Massaua-Bouilloncultur, welche in Dosen von 0,05—0,3 g zu jener Zeit tödtlich war, trotz guter Vorbehandlung allerhöchstens 0,8 g vertragen wurden. In mehreren Versuchen erwiesen sich schon 0,4 g für hochimmunisirte Thiere tödtlich. Von der Altonaer Agarcultur in Bouillonaufschwemmung, deren tödtliche Dosis 0,3—0,5 betrug, liess sich die Gifttoleranz nicht über 1,0 steigern. Ich habe anfangs geglaubt, dass diese hinter allen Erwartungen zurückbleibende geringe Widerstandsfähigkeit dadurch zu erklären ist, dass die Thiere durch die lange Vorbehandlung abgemagert und geschwächt sind. In diesem Sinne habe ich mich in der Choleradiscussion des XI. Congresses für innere Medizin (April 1893) geäussert, weil ich eine mehr plausible Erklärung des eigenthümlichen Widerspruchs, der mir in den Experimenten entgegentrat, damals nicht geben konnte.

Diesen ausserordentlichen Widerspruch fand ich darin, dass die Meerschweine durch grosse Giftmengen getödtet werden, während sie gleichzeitig ein Blutserum besitzen, von dem ein kleiner Theil andere Thiere gegen die Vergiftung schützt. Ich hatte mich auch bei den Meer-



schweinchen von der Thatsache überzeugt, die ich vorher für Kaninchen erwiesen hatte, dass die immunisirende Eigenschaft des Blutserums wächst, wenn ihnen häufige Vergiftungen zugefügt werden.

M. 329, 370 g, erhält am 25. Febr. 93 Nm. 1 Uhr 0,3 ccm Massana-Bouillon, welche 2 Stunden auf 70° erhitzt war. 26. Febr. 0,05 ccm M.-B. (dasselbe Quantum hat am 25. Febr. M. 328 getödtet). 27. Febr. 0,1 ccm. M.-B. 10. März Aderlass. 16. März 0,4 M.-B. Nachts †.

M. 330, 400 g, erhält am 25. Febr. Nm. 0,3 ccm Massana-Bouillon, welche 2 Stunden auf 70° erhitzt war. 26. Febr. 0,05 ccm M.-B. 27. Febr. 0,1 ccm M.-B. 1. März 0,1 ccm M.-B. 2. März Vm. 12 Uhr 0,2 M.-B. Nm. 4 34,3°, Nm. 7 36,5. 3. März Vm. 38,2. 15. März Aderlass. 16. März 0,4 M.-B. Nachts †.

Das Serum wurde zu folgenden Versuchen verwandt.

Von Serum M. 329 erhält am 11. März M. 338 und M. 339 je 0,2 ccm; M. 340 1,0, M. 341 0,5 ccm der 10fachen Verdünnung intraperitoneal. Am 12. März Vm. alle 4 mit M. 342 0,2 ccm M.-B. Nm. 4. M. 342 und 341 unter 32°, M. 340 34,8°, M. 339 35,3°, M. 338 35,1°. Nachts stirbt M. 342, 341, 13. März Vm. stirbt M. 340. 338, 339 überleben. 0,2 ccm Serum M. 329 ist wirksam.

Von Serum M. 330 erhält am 17. März M. 349 0,2 ccm, M. 350 0,1 ccm, M. 351 0,05 ccm, M. 352 0,05 ccm. 18. März erhält M. 349 0,4 ccm M.-B., M. 350, 351, 352, 353 0,1 ccm M.-B. Nachts stirbt 349 u. 353; während 350, 351, 352 überleben.

Vom Blutserum M. 330 ist 0,05 ccm schutzbringend gegen die tödtliche Dosis, d. h. die immunisirende Fähigkeit dieses Blutserums hatte das 4fache der Fähigkeit vom Serum M. 329 erreicht. Trotz dieser 4fachen Steigerung schützte das Blutserum doch nicht gegen die 4fache Giftmenge, wie es nach der Analogie der andern toxischen Infectionskrankheiten hätte erwartet werden müssen.

Es zeigte sich also, dass das Blutserum des Meerschweinchens, welches grössere Giftmengen erhalten hatte, in 4mal geringerer Menge fähig war, ein neues Thier gegen die tödtliche Dose zu schützen als das Blutserum des weniger hoch immunisirten Meerschweinchens. Gleichwohl erlag das Meerschweinchen, welches 4mal so schutzkräftiges Blut besass, der 4fachen Giftmenge ebenso schnell wie das weniger hoch immunisirte Thier. Und das 4mal so wirksame Serum war unfähig, ein frisches Thier gegen das 4fache Multiplum der tödtlichen Dose zu schützen.

Es ist die Frage zu entscheiden, woran es liegt, dass trotz stärkster Immunisirung und höchster Wirksamkeit des Blutserums die Thiere so ungeschützt sind gegenüber dem Mehrfachen der tödtlichen Dose.

R. Pfeiffer, der in einer im April 1893 erschienenen Arbeit (6) die Thatsache scharf präcisirt, dass trotz hoher Immunität die Thiere durch grosse Mengen von Culturen oder Gift getödtet werden können, findet die Erklärung darin, das überhaupt keine Giftfestigkeit eintritt. „Auf keine Weise wollte es gelingen, bei den verwendeten Versuchsthieren antitoxische Functionen des Blutserums zu erzielen.“ Die Immunität beruht nach Pfeiffer nur darauf, dass die lebenden Cholerabacterien im immunisirten Organismus schneller absterben als im unvorbehandelten. Dem Gift der Cholerabacillen gegenüber giebt es nach Pfeiffer keinen Schutz.



Ich erkenne Pfeiffer gern das Verdienst zu, die Unmöglichkeit der Steigerung des Immunitätsgrades gegenüber der Meerschweinchen-cholera als Erster festgestellt zu haben. Ich glaube aber, dass er bei der Erklärung dieser Thatsache das Verhalten des Blutserums nicht genügend berücksichtigt. Und wenn Pfeiffer neuerdings ausspricht, dass diejenigen, welche antitoxische Funktionen angenommen haben, „an dem bekannten Schema (Behring-Ehrlich) sich festgeklammert haben," so darf ich wohl bemerken, dass Pfeiffer's eigene Auffassung einem anderen Schema sehr ähnlich sieht, nämlich dem Metchnikoff'schen Schema der Hog-Cholera-Immunität.

Ich glaube nun, dass die bisher berichteten Versuche an dem Bestehen antitoxischer Functionen nicht zweifeln lassen. Ein Meerschweinchen, welchem 0,05 ccm Blutserum eines immunen Meerschweinchens injicirt ist, übersteht die tödtliche Vergiftung mit lebenden Bacillen. Pfeiffer sagt, dies komme dadurch zu Stande, dass die Bacillen im immunisirten Körper abgetödtet werden. Aber die Bacillen bringen doch ihr Gift mit, und dies Gift muss im Organismus unschädlich gemacht werden. Ein nicht immunes Thier stirbt nach derselben Menge der Cholerabacillen. Die Metchnikoff-Pfeiffer'sche Theorie wendet hiergegen ein, es ist nicht das mit den Bacillen eingebrachte Gift, durch welches das nicht immune Thier getödtet wird, sondern erst das durch die Vermehrung der Bacillen gebildete Plus an Gift bewirkt den Tod. An der Bildung dieses Plus werden die Bacterien im immunisirten Organismus gehindert, indem sie vor der Vermehrung abgetötet werden. Aber das ist doch gerade ein Zeichen von Virulenz der Bacterien, dass sie trotz der bactericiden Kräfte des Organismus sich vermehren können; durch ihr Gift legen sie die bactericiden Kräfte lahm; und sie müssen ihrer Waffen d. h. ihres Giftes vorher beraubt sein, damit sie der Bactericidie erliegen. Und wenn 0,05 ccm Blutserum einen Organismus in die Lage bringen eine Bacilleninjection zu überstehen, der er ohne die 0,05 ccm Blutserum erlegen wäre, sa kann ich dies nicht anders erklären, als dass ich annehme, dass dies Blutserum den Organismus befähigt hat, die Bacillen an der Giftbildung zu hindern, welche die bactericiden Kräfte des Organismus lahmlegt. Ich sehe also in der specifischen Bacteridie des Organismus gegenüber pathogenen Mikroorganismen nur eine besondere Art antitoxischer Function. Wie weit die Phagocytose hierbei betheiligt ist, will ich dahin gestellt sein lassen. Pfeiffer hat seit einem Jahr sich dem Metchnikoff'schen Standpunkt bedeutend genähert, und die neuste Arbeit von Issaeff-Pfeiffer (18) setzt auf Grund directer mikroskopischer Prüfung des Peritonealexsudats Leukocytose und Immunitätsgrad geradezu in

directe Proportion. Ich kann es nicht für bewiesen erachten, dass die Hyperleukocytose die in verschiedenem Grade nach den immunisirenden Injectionen eintritt, auch wirklich die Ursache der Bacillenabtödtung ist. Es bleibt durchaus die Möglichkeit offen, dass die antitoxische Veränderung des Organismus, welche zur Entgiftung pathogener Bacterien führt, das primäre ist und dass die Phagocyten nur als die Vernichter, vielleicht auch nur als die Transpörteure bereits entgifteter Bacillen wirken.

Ich halte also eine Abtödtung bezw. Wachsthumshemmung von Bacterien im Organismus nur nach primärer Giftzerstörung für möglich. Und wenn das Experiment nun zeigt, dass Bacterien im Körper abgetödtet werden und trotzdem eine tödtliche Giftwirkung ausgelöst wirt, so kann ich nur folgern, dass es ein anderes Gift ist, welches tödtet, ein anderes, welches vorher gebunden worden ist. Hier begegnet sich die Auseinandersetzung mit den Erörterungen, die wir oben angestellt haben. Es sind zwei Gifte, Toxin und Protein, die die Cholerabacillen enthalten. Die antitoxische Function, welche die Voraussetzung der Bactericidie ist, richtet sich nur gegen das specifische Toxin.

Das Protein wird von den Antikörpern nicht beeinflusst. Je mehr Serum ich zuführe, desto höher wird die Fähigkeit des Organismus das Toxin der Cholerabacillen zu binden, also eine Vermehrung der eingeführten Bacillen zu verhindern. Sowie aber die tödtliche Proteinmenge eingeführt ist, stirbt das Thier, mag nun geringe oder hohe Zufuhr von Antitoxinen stattgefunden haben.

Wenn diese Meinung begründet ist, dass die Immunisirung antitoxische Fähigkeiten erweckt, gegen die Proteine aber nutzlos ist, müsste sich auch in Einzelheiten zeigen, dass die Proteinwirkung an immunisirten Meerschweinchen klar hervortritt, während die Toxinwirkung an ihnen fehlt. Als Proteinwirkung haben wir diejenigen Symptome bezeichnet, welche allen Bacterien gemeinsam sind und auch nach dem Kochen durch dieselben ausgelöst werden: nach grossen Mengen der Tod, nach mittleren Temperaturcollaps. Dass hochimmunisirte Thiere nach grossen Mengen Cholerabacillen sterben, ist gezeigt; diese Thatsache ist ja der Ausgangspunkt der Betrachtungen gewesen, welche zur Theilung des Choleragiftes führen.

Die Versuche zeigen aber auch, dass nach solchen Dosen, welche eben noch vertragen werden, bei immunen Thieren schneller Temperaturcollaps eintritt.

Ich habe diese Temperaturmessungen nicht in systematischer Weise, aber doch oft genug angestellt, um es als Regel hinzustellen, dass choleraimmunisirte Meerschweinchen nach der Injection grosser, für sie nicht tödtlicher Mengen vorübergehenden Temperatursturz erleiden. Ich führe einige Beispiele an:



M. 296. 340 g.

11. Jan.	1893		0,1	ccm	Ch.-B.
12.	„	„	0,1	„	„
13.	„	„	0,2	„	„
15.	„	„ 1½ Nm.	0,3	„	„
		4 „	35,8	„	„
16.	„	„ 10 Vm.	37,4	„	„
17.	„	„	0,5	„	„
19.	„	„ 2 Nm.	0,8	„	„
		5 „	35,2	„	„
20.	„	„ Vm.	38,5	„	„

Wird am 4. Febr. per os vergiftet.

M. 297. 420 g.

11. Jan.	1893	4 Nm.	0,1	ccm	Ch.-B.
12. „	„	7 „	0,1	„	„
13. „	„	7 „	0,2	„	„
15. „	„	1 „	0,3	„	„
		4 „	35,1	„	„
16. „	„		38,0	„	„
19. „	„	2 „	0,5	„	„
		5 „	34,2	„	„

† Nachts.

M. 304. 445 g.

17. Jan.	1893		0,1	ccm	Ch.-B.
19. „	„	2 Nm.	0,2	„	„
		6 „	38,6	„	„
20. „	„	10 Vm.	38,1	„	„
22. „	„	2 Nm.	0,8	„	„
		4 „	34,9	„	„
31. „	„	2 „	0,3	„	„
		5 „	35,8	„	„

Am 7. März per os vergiftet.

Dies tiefe Sinken der Körpertemperatur immuner Meerschweinchen nach nicht tödtlicher Vergiftung ist auch von Pfeiffer (20) mit Kolle und Issaeff beobachtet und hervorgehoben worden. Pfeiffer bemerkt in sehr treffender Weise, dass normale Meerschweinchen bei gleicher Virusdosis sich ganz anders verhalten; „hier ist als erste Wirkung der Vibrioneninjection gewöhnlich ein deutlich fieberhaftes Reactionsstadium zu constatiren, welches erst nach 3—4 Stunden von einem zum Tode führenden Collaps mit intensivem Temperatursturz abgelöst wird.“ Auch diese Thatsache kann ich mehrfach aus meinen Protocollen belegen.

M. 305. 340 g.

19. Jan.	2 Nm.	0,2	ccm	Mass.-B.
	4 „	39,5	„	„
	5 „	38,2	„	„
	7 „	34,0	„	„

Nachts †.

M. 315. 380 g.

31. Jan.	7 Nm.	0,3	ccm	Agaraufschw.
	9 „	39,2	„	„

Nachts †.

M. 319. 430 g.

4. Febr.	5 Nm.	0,1	ccm	Mass.-B.
	7 „	39,4	„	„
	8 „	38,7	„	„
	9 „	37,6	„	„

Nachts †.

M. 320. 420 g.

4. Febr.	5 Nm.	0,1	ccm	Mass.-B.
	7 „	39,6	„	„
	9 „	38,1	„	„
5. Febr.	8 Vm.	33,8	„	„

10 Vm. †.

Die höchst auffällige Erscheinung, dass die immunisirten Thiere intensive und rapid auftretende Intoxicationssymptome zeigen, während die normalen Thiere viel später vergiftet werden, erklärte Pfeiffer dadurch, dass im Peritoneum immuner Thiere die Bacterien enorm rasch zu Grunde gehen, während sie im Peritoneum normaler Thiere zunächst eine Zeit lang üppig gedeihen. Nach dieser Erklärung wäre das „üppige Gedeihen“ der Cholerabacillen für den Organismus weniger schädlich als ihr Zerfall; es wäre daraus zu folgern, dass das Choleragift den Thierkörper nicht eher überfluthen könne, als bis die Bacterien abgetödtet

wären. Ich glaube, dass der initiale Temperaturcollaps der immunisirten Meerschweinchen viel besser dadurch erklärt wird, dass wir eben bei diesen die reine Proteinwirkung eintreten sehen. Mit den Choleraculturen wird Toxin und Protein eingeführt, von denen das erstere, wie auch aus weiteren Erfahrungen hervorgehen wird, augenscheinlich temperatursteigernde Wirkung hat. Das immunisirte Thier ist toxinfest, es tritt also nur die Proteinwirkung des Temperatursturzes ein.

Eine weitere Stütze meiner Anschauung würde ich darin sehen, dass bei immunisirten Thieren gekochte Bacterien ganz gleich wirksam sich erwiesen wie lebende. Lebende Bacterien enthalten Toxin und Protein, die todten nur Protein, man braucht also weniger lebende als todte Bacterien, um gewöhnliche Meerschweinchen zu tödten. Da aber für immunisirte Meerschweinchen Toxin nicht existirt, so muss für diese die tödtliche Dose lebender Bacterien ebenso gross sein als die abgetödteter.

Diese Deduction wird durch den Versuch sehr vollkommen bestätigt.

M. 331. 510 g.
28. Febr. 1893 Nm. 1/2 2 0,1 ccm Ch.-B. 70°
2. März " Vm. 11 0,1 " "
4. " " Nm. 1 0,2 " "
7. " " " 1 0,2 " "
9. " " " 1 0,6 " "
welche 2 Stunden auf 100° erhitzt ist
Nm. 4 37,8°
" 7 38,1°
überlebt.

M. 332. 490 g.
28. Febr. 1893 0,1 ccm Ch.-B. 70°
2. März " 0,1 " "
4. " " 0,2 " "
7. " " 0,2 " "
9. " " 0,6 " "
unerwärmt
Nm. 4 36,3°
" 7 37,5°
überlebt.

M. 333. 300 g.
28. Febr. 1893 0,1 ccm Ch.-B. 70°
2. März " 0,1 " "
4. " " 0,2 " "
7. " " 0,2 " "
9. " " 0,75 " "
2 Stunden auf 100° erhitzt ist
Nm. 4 35,2°
" 7 33,4°
Nachts †.

M. 334. 270 g.
28. Febr. 1893 0,1 ccm Ch.-B. 70
2. März " 0,1 " "
4. " " 0.2 " "
7. " " 0,2 " "
9. " " 0,75 " "
unerwärmt
Nm. 4 33,5°
Nachts †.

M. 335. 420 g.
9. März 1893 0,6 ccm Ch.-B.
2 Stunden 100°, wie M. 331
Nm. 4 38,3°
Nachts †.

M. 336. 410 g.
9. März 1893 0,3 ccm Ch.-B.
unerwärmt, wie M. 332.
Nm. 4 37,2°
Nachts †.

M. 337. 450 g.
9. März 1893 0,4 ccm Ch.-B.
2 Stunden 100°, wie M. 331
überlebt.

In seiner letzten Arbeit theilt Pfeiffer ähnliche Versuche mit, nur dass er die Abtödtung mit Chloroform wählt. Er geht von der Voraussetzung aus und zieht den Schluss, dass bei hochimmunen Meerschweinchen die primäre Vermehrung der intraperitoneal injicirten Vibrionen so gut wie ganz in Wegfall kommt. Ich halte den Schluss



für gerechtfertigt, dass die antitoxischen Kräfte des hochimmunen Thieres die Toxinwirkung paralysiren, so dass die lebende Cultur nicht mehr Giftwirkung ausüben kann als die todte.

Schliesslich wird die Frage zu ventiliren sein, wie sich das Choleragift verhält, wenn es im Reagensglas mit antitoxischem Serum zusammengebracht wird.

Die Meinung, dass in den Culturen von vornherein 2 Gifte enthalten sind, von denen das eine durch das Antitoxin beeinflusst wird, würde wesentlich gestützt sein, wenn es gelänge zu zeigen, dass die Giftigkeit frischer Culturen in hoch immunem Serum abnähme.

Es braucht nicht noch einmal hervorgehoben zu werden, dass die Abnahme der Giftigkeit sich natürlich nur auf das Toxin beziehen könnte. Eine Einwirkung des specifisch wirkenden Blutserums auf das allgemeine Zellgift liegt ausserhalb aller Berechnung.

Hierher gehörige Versuche sind von Pfeiffer und Wassermann angestellt worden, indem sie Choleraculturen mit Chloroform abtödteten und alsdann mit hochimmunem Serum mischten. Es ist klar, dass hierbei eine Abschwächung der Gifte nicht mehr eintreten konnte, denn das Toxin war schon durch das Chloroform zerstört.

Neuerdings hat Issaeff „die minimale, für gesunde Meerschweinchen tödtliche Toxindosis“ mit 1—2 ccm hochimmunen Blutserums vermischt. „Sofort darauf erhielt diese Mischung ein gesundes Meerschweinchen intraperitoneal injicirt. Drei in dieser Richtung angestellte Versuche endeten mit dem Tode der Thiere.“ — Der Ausfall dieser Versuche hat insofern etwas auffallendes, als aus allen bisherigen Beobachtungen folgt, dass gegen die minimale tödtliche Dosis eine schnelle Festigung des Thierkörpers durch immunes Serum erzielt werden kann. Gegen die toxinzerstörende Wirkung des Blutserums brauchte er insofern nichts zu beweisen, als möglichenfalls diese Wirkung nicht unmittelbar nach der geschehenen Berührung stattfinden müsste.

Entscheidende Experimente über die toxinbindende Wirkung hoch immunen Meerschweinchen-Serums in vitro sind dadurch so sehr erschwert, dass dies Serum die Cholerabacillen schnell abtödtet, sofern sie nicht in allzugrosser Zahl auf dasselbe überimpft sind. Mischt man also das immune Serum mit mässiger Menge von Bacillen und lässt die Mischung mehrere Stunden im Brütofen stehen, so hat man ein Serum mit abgestorbenen, nur noch schwach proteinhaltigen Bacillen; ich habe mich oft davon überzeugt, dass Immunserum 24 Stunden nach der Aussaat steril ist. Die bactericide Kraft des immunen Serums ist von vielen Seiten, insbesondere von Sobernheim nachgewiesen. Man wird aber in diesem Fall nicht berechtigt sein, von einer Toxinzerstörung zu sprechen, man kann nicht mehr sagen, als dass das Serum die Bacterien abgetödtet hat. Ob eine primäre Giftbindung stattgefunden hat, wie es bei



der Bactericidie im Thierkörper als sicher unzunehmen ist, kann nicht entschieden werden, weil das Vorhandensein vermehrten Antitoxins im Reagensglas-Blutserum kaum nachgewiesen werden kann, während es im Organismus sehr deutlich hervortritt.

Ich kann also die Frage nach der Einwirkung hoch immunen Serums auf das Choleratoxin noch nicht als abgeschlossen betrachten. Auf diese Frage wird zurückzukommen sein, wenn eine chemische Trennung der beiden Gifte möglich ist. Bis jetzt sind wir in der übeln Lage, das Toxin immer nur mit dem Protein zusammen, und nur das letztere unverbunden mit dem ersteren zu Versuchen anwenden zu können.

Ich glaube die bisherigen Versuchsergebnisse dahin resumiren zu dürfen, dass bei der Choleraimmunisirung der Meerschweinchen eine antitoxische Wirkung nur gegenüber dem specifischen Theil der Giftwirkung der Cholerabacillen hervortritt.

Da die Antitoxine des Blutserums gegenüber dem Protein der Cholerabacillen gar keine Wirkung ausüben, so ist erklärlich, dass die grösste Menge des Blutserums, nicht mehr als kleine Quantitäten desselben, gegen sehr grosse Mengen Cholerabacillen zu schützen vermögen; es ist ebenso erklärlich, dass, je höher antitoxisch das Blutserum ist, desto weniger davon ausreicht, um die überhaupt erreichbare Immunisirungswirkung auszuüben.

Die Choleraimmunität der Meerschweinchen ist unbegrenzt nur als Toxinimmunität. Sie wird durch das Protein schnell durchbrochen.

Giebt es auch einen Schutz gegen das Protein und welches sind die Grenzen desselben?

Eine reine Cholera-Proteinvergiftung stellt die Injection von Choleraculturen dar, welche längere Zeit auf 100° erhitzt sind. Von einer so erhitzten Bouilloncultur ertrug ein Meerschweinchen noch 0,4 ccm, 0,5 waren tödtlich. War aber einmal 0,4 vorher gegeben, so wurde 0,5 vertragen, danach auch 0,8 ccm, aber 1,0 derselben Cultur tödtete trotz der Vorbehandlung.

Es ist hiermit eine Proteinimmunität constatirt, welche freilich eng begrenzt ist.

Diese Proteinimmunität hat nichts gemeinsam mit der Toxinimmunität. Es fehlt vor allen Dingen die charakteristische Veränderung des Blutserums, wie die folgenden Versuche beweisen (s. die nebenstehende Tabelle).

Diese Versuche beweisen, dass die häufige Zufuhr mässiger Mengen auf 100° erhitzte Choleracultur den Meerschweinchen zwar Schutz verleiht gegen die einfache und doppelte tödtliche Dosis der Choleracultur; aber diese Immunität ist nur eine Proteinimmunität. Dass es sich nicht um eine Toxinfestigkeit handelt, geht daraus hervor, dass die so vorbe-

Vorbehandlung des blutliefernden Thieres.	Behandlung mit Blutserum und folgende Intoxication.	Erfolg.
M. 343. 410 g. 12. März 0,2 ccm Ch.-B. 2 Std. 100° 14. „ 0,2 „ „ do. 16. „ 0,2 „ „ do. 17. „ 0,2 „ „ do. 20. „ 0,2 „ „ do. 22. „ 0,2 „ „ do. 3. April Aderlass. 5. „ 11 Vm. 1 ccm Ch.-B. † Nachm.	M. 367 5. April 0,1 ccm Serum M. 343. M. 368 5. April 0,2 ccm Serum M. 343. M. 369 5. April 0,25 ccm Serum M. 343. Alle 3 Meerschweinchen 6. April 2 Nm. 0,2 Agaraufschw. Ch.-B. mit Control M. 374.	In der Nacht zum 7. April alle 4 Meerschweinchen todt. Obduction: bei allen reichlich Kommabacillen in der peritonealen Flüssigk.
M. 344. 390 g. 12. März 0,1 ccm Ch.-B. 24 std. unerwärmt. 14. März 0,1 ccm Ch.-Bouillon 16. „ 0,1 „ „ 18. „ 0,1 „ „ 20. „ 0,1 „ „ 22. „ 0,1 „ „ 4. April Aderlass. 5. „ 11 Vm. 1 ccm Ch.-B. † Nachts.	M. 370 5. April 0,1 ccm M. 371 5. „ 0,2 „ M. 372 5. „ 0,25 „ Serum 344. Alle 3 Meerschweinchen 6. April 2 Nm. 0,2 Agaraufschw. mit Control M. 374.	M. 374 † in d. Nacht. 6. April 10 Vm. M. 370 37,1° M. 371 38,2° M. 372 36,9° Alle überleben.
M. 401. 470 g. 2. Mai 0,2 ccm Agaraufschw. Ch., welche 2 Std. 100° erhitzt war. 4. Mai 0,3 ccm Ch.-B. 2 Std. 100° 6. „ 0,4 „ „ do. 10. „ 0,4 „ „ do. 24. „ Aderlass. 26. „ 0,4 ccm Agaraufschw. Ueberlebt.	25. Mai. M. 417 0,2 ccm Ser. M. 411 M. 418 0,25 „ do. M. 419 0,25 „ do. 26. Mai alle 3 Meerschweinchen mit M. 420 0,3 ccm Agaraufschw. Ch.	M. 417, M. 418, M. 420 } † Nachts. M. 419 27. Mai Vm. 34,8, stirbt 11 Vm.
M. 402. 350 g. 2. Mai 0,25 Ch.-Agaraufschw. 2 Std. 100°. 4. „ 0,4 Ch.-Agaraufschw. 2 Std. 100°. 6. „ 0,4 Ch.-Agaraufschw. 2 Std. 100°. 10. „ 0,5 Ch.-Agaraufschw. 2 Std. 100°. 24. „ Aderlass. 26. „ 0,4 ccm Agaraufschw. Ueberlebt.	25. Mai. M. 421 0,2 ccm Serum K. 412 M. 422 0,2 „ do. M. 423 0,2 „ do. 26. Mai alle 3 Meerschweinchen mit M. 420 0,3 ccm Agar-Ch.	In der Nacht alle 4 Meerschweinchen todt.

handelten Thiere ein Blutserum liefern, welches die Immunität nicht weiter zu übertragen vermag.

Die Proteinfestigung kann danach nicht auf Giftbindung beruhen; es ist vielleicht gestattet, die Proteinimmunität auf eine Angewöhnung der nervösen Centra an die Giftwirkung zurückzuführen.



In diesen Versuchen erblicke ich den stärksten Gegengrund gegen die Giltigkeit der Pfeiffer'schen Ansicht, dass die Cholerabacillen ein „primäres specifisches Gift" besässen, welches beim Erhitzen in seiner specifischen Natur nicht verändert würde. Denn wir sehen, dass zwischen den Wirkungen der unerhitzten und der auf 100° erhitzten Cultur ein tiefgreifender Unterschied besteht, indem die auf 100° erhitzten Culturen keine antitoxischen Substanzen im Körper erzeugen.

Meine Annahme, dass in den Cholerabacillen von vornherein ein specifisches Toxin und ein nicht specifisches Protein enthalten ist, vermag diese Thatsachen gut zu erklären. Wenn das Toxin durch Siedehitze zerstört ist, vermag das übrigbleibende Protein wohl eine Proteinresistenz der Gewebe, aber keine im Blutserum löslichen Antitoxine mehr zu erzeugen.

Nun ist im Vorhergehenden ausgeführt, dass die Proteinwirkungen vielen, vielleicht allen Bacterien gemeinschaftlich sind.

Prodigiosus, Proteus, Typhus-, Darm-, Heubacillen tödten Meerschweinchen durch Proteinwirkung.

Es würde also gefordert werden müssen, dass auch die Eigenschaft der Proteine, eine Angewöhnung des Körpers gegen die eigene Giftwirkung in mässigen Grenzen zu erzeugen, auch den anderen Bacterien zukommen müsste, und vor allen Dingen, wenn die Proteine aller Bacterien analoge Körper sind, müsste ein Protein den Körper gegen das andere schützen. Der Specifität der Toxinimmunität wäre die Nichtspecifität der Proteinimmunität gegenüberzustellen.

Bereits vor längerer Zeit (21) habe ich einige Versuche über die Einwirkung verschiedener Bacterienproteine auf Kaninchen mitgetheilt. Ich zeigte im Anschluss an die Tuberculinwirkung, dass das Fieber, welches ein Protein bei diesen Thieren erzeugt, mit jeder Wiederholung der Dosis geringer wird und schliesslich aufhört; diese Gewöhnung an ein Protein lässt sich auch so erzeugen, dass man ein anderes Protein zur Vorbehandlung benutzt. Ich wiederholte die Versuche von Buchner, welcher Tuberculinreaction auch durch Pyocyaneus-Protein erhalten hat; und ich zeigte, dass die Proteingewöhnung ohne Einfluss auf die specifische Vergiftung ist. Kaninchen, welche mit Siedeproducten der Pneumococcen in grosser Menge vorbehandelt waren, erlagen in typischer Weise der Pneumococceninfection.

In diesen Versuchen habe ich bereits das Princip ausgesprochen, dass eine Proteingewöhnung zu erzielen ist, welche die Proteine der einzelnen Bacterien in reciproker Weise für einander erzeugen können.

Es ist nun dies Princip in ganz eklatanter Weise als allgemeingültig hingestellt worden durch die Untersuchungen von Klein und Sobernheim, welche an Meerschweinchen angestellt worden sind; da die Pro-



teinwirkung bei diesen Thieren den Tod bedeutet, so liess sich der Proteinschutz an ihnen in viel eindringlicherer Weise demonstriren.

Klein (11) und Sobernheim (12) haben gezeigt, dass man mit Culturen von Prodigiosus, Proteus, Darm- und Heubacillen die Meerschweinchen gegen Choleravergiftung schützen kann. Zum Schutz gegen tödtliche Mengen von Cholerabacillen erwiesen sich in gleicher Weise unerwärmte wie abgetödtete Culturen der Saprophyten ausreichend. Schon hieraus geht hervor, dass es sich hierbei um eine Proteinwirkung handelt. Auch C. Fränkel (22) zieht aus der Betrachtung dieser Versuche den Schluss, dass es sich hierbei um eine „Proteinimmunität" handele, welche eine quantitative Steigerung schon vorhandener Kräfte des Organismus darstelle. Nur kann ich C. Fränkel natürlich nicht beistimmen, wenn er meint, dass „die künstliche Immunität bei der Laboratoriumscholera durchaus der specifischen Bedeutung entbehrt". Das specifische Moment liegt in der Antitoxinerzeugung, welche durch das specifische Toxin bereitet wird. Um die Frage ganz zum Austrag zu bringen, musste geprüft werden, wie weit bei dem Giftschutz der Thiere durch Saprophyten antitoxische Functionen des Blutserums erzeugt werden. Solche Versuche habe ich im Anschluss an die Untersuchung von Klein an Kaninchen unternommen.

3. Versuche über Cholera-Infection der Meerschweinchen vom Magen aus.

Die klinische Betrachtung der Meerschweinchen-Cholera zeigt das Symptomenbild des Stadium algidum, ohne dass Durchfall und Erbrechen, welche beim Menschen dies Stadium herbeizuführen scheinen, vorausgegangen wären.

Andererseits erschienen Versuche, den menschlichen Symptomencomplex bei Meerschweinchen künstlich hervorzurufen, von Anfang an aussichtslos, weil bei diesen Thieren die Reflexaction des Brechens überhaupt nicht durch chemische Agentien ausgelöst werden kann, und andererseits die grosse Länge ihres Blinddarms auch Durchfall höchst selten macht. Immerhin bietet es grosses Interesse, die Erscheinungen nach Einbringung der Cultur in den Magen zu studiren.

Es ist nun zuerst auf der Choleraexpedition von Koch festgestellt worden, dass das blosse Verschluckenlassen von Cultur bezw. die Eingiessung in den Magen Meerschweinchen in keiner Weise krank macht. Koch sah hierin eine experimentelle Bestätigung der alten ärztlichen Erfahrung, dass asiatische Cholera nur bei Menschen vorkommt, während Thiere dagegen natürlich immun sind.

Man nahm zuerst an, dass es der Einfluss des Magensaftes sei, welcher die Kommabacillen im Magen abtödte. Es gelang denn auch Nicati und Rietsch (23), das Bild des Stadium algidum bei Meer-

schweinchen zu erzeugen, denen sie Darminhalt von Cholerakranken bezw. Choleraculturen direct in das Duodenum brachten, nachdem sie vorher den Ductus choledochus unterbunden hatten. Schliesslich glückte ihnen die Infection auch ohne vorherige Unterbindung des Gallenganges. Dann hat Koch (1) diese Versuche in grossem Massstabe aufgenommen und festgestellt, dass in der That das Einbringen der Choleracultur in den Dünndarm nach vorheriger Laparotomie viel Thiere an Cholera sterben lässt (von 18 Thieren 13). Aber Koch hebt ausdrücklich hervor, dass bei dieser Versuchsanordnung um so weniger positive Resultate erhalten werden, je geringer der Eingriff ist, und je weniger der Darm beim Aufsuchen und Hervorziehen des Duodenums gequetscht oder gezerrt wird.

Schliesslich wurde der Weg der natürlichen Infection gewählt und die Culturen in den Magen gebracht, nachdem der Magensaft mit Alkali abgestumpft war. 7 Meerschweinchen erhielten nach ausreichender Alkalisirung grosse Mengen Bouilloncultur von Cholerabacillen durch Katheter in den Magen.

Die Thiere blieben danach vollkommen munter; sie wurden nach 20 Stunden getödtet; bei 6 Thieren von den 7 wurden lebende Kommabacillen im Dünndarm nachgewiesen. Bei späterer Wiederholung dieser Versuche starb ein ebenso behandeltes Meerschweinchen an Cholera, welches kurz vorher abortirt hatte; um nun experimentell einen ähnlichen Zustand zu erzeugen, welcher „durch zeitweilige Erschlaffung des Dünndarms mit Aufhören der peristaltischen Bewegung den Kommabacillen ein längeres Verweilen und Einnisten im Darm“ gestattete, verwandte Koch intraperitoneale Injection verschiedener Substanzen, insbesondere Opium. Von 35 Meerschweinchen, welche zuerst eine grosse Dose Opiumtinctur in den Peritonealraum, dann in den Magen Natronlösung und Cholerabouillon erhielten, starben 30 unter Zeichen der Lähmung des Centralnervensystems und choleramässigem Verhalten des Dünndarms. Koch betont direct, dass der Erfolg unsicher wird, wenn die Menge der eingeführten Choleracultur vermindert ist. Von 14 Meerschweinchen, denen eine Flüssigkeit mit $^1/_3$ Tropfen Cholerabouillon zugeführt war, starben nur 7, von 24, die noch weniger Choleracultur bekamen, 7. Ausserdem stellt Koch fest, dass bei analoger Einführung eine Reihe anderer Bacterien sehr ähnliche, nur quantitativ verschiedene Wirkung zeige, die freilich nur in einer sehr geringen Procentzahl zum Tode führe.

Diesen Untersuchungen haben die späteren Experimente nichts Wesentliches hinzufügen können.

Ich selbst habe genau den Angaben Koch's folgend mehrere Thiere der Cholerainfection per os ausgesetzt.



No., Gewicht und Datum.	Infection.	Erfolg.
M. 9. 400 g. 21. Juni 92.	2 ccm Opiumtinctur, 5 ccm 2 proc. Sodalösung, 5 ccm Ch.-Bouillon.	21. Juni Nm. 7 36,3. 22. Juni Vm. 10 35,8 Thier schwer krank, Hinterextremitäten gelähmt. Nm. 5 †. 26. Juni Obduction: Der Dünndarm schwappend, stark geröthet, das Coecum mit flüssigem, der Dickdarm mit festem Stuhl gefüllt. Im Dünndarm durch Platten u. mikroskopisch neben viel Cholerakeimen auch reichlich nicht verflüssig. Colonien.
M. 10. 340 g. 21. Juni.	2 ccm Op. tinct., 5 ccm Soda, 5 ccm Ch.-B.	Krankheitsverlauf wie bei M. 9. † Nachts zum 27. Juni. Obductionsbefund identisch. Aus dem Dünndarminhalt neben Choleracolonien auch Bacterum coli. Im Herzblut keine Bacterien.
M. 12. 370 g. 22. Juni Nm. 2.	2 ccm Op. tinct., 5 ccm 2 proc. Sodalösung, 5 ccm Ch.-B. 2 Stunden auf 70°.	Nm. 7 39,5. 23. Juni Thier munter 38,1, frisst.
M. 13. 510 g. 23. Juni Nm. 2.	2 ccm Op. tinct., 5 ccm Sodalösung, 4 ccm Ch.-Bouillon.	Nm. 7 35,6. 24. Juni Vm. 10 37,1, Thier krank, Nm. 7 37,6, 25. Juni Vm. 10 38,1, Thier überlebt.
M. 23. 440 g. 1. Juli.	2 ccm Op. tinct., 5 ccm Sodalösung, 5 ccm Bouillon-Cultur, welche 3 Tage 40,5°.	2. Juli Vm. 37,6, Thier überlebt.
M. 26. 390 g. 2. Juli.	2 ccm Op. tinct., 5 ccm Sodalösung, 8 ccm Ch.-Bouillon 2 Std. 70°.	Nm. 7 36,1. 3. Juli Vm. 11 35,3, Nm. 7 34,1. 4. Juli früh †. Dünndarm schwappend mit schleimigen Inhalt gefüllt, die Schleimhaut stark geröthet.
M. 27. 350 g. 2. Juli.	2 ccm Op., 5 ccm Soda, 6 ccm Ch.-B. 2 Std. 70°.	Nm. 7 35,4. 3. Juli Vm. 11 35,8, Nm. 7 37,6. 4. Juli Vm. 10 37,9, überlebt.
M. 34. 420 g. 18. Juli Vm. 10.	5 ccm Soda, 2 Opiumtinctur, 5 ccm Ch.-B.	18. Juli Nm. 6 36,5, Nm. 9 34,3. 19. Juli Vm. †. Im Dünndarminhalt reichlich Cholerabacillen, auch viel fremde Arten. Von der Serosa des Peritoneums keine Choleracolonien zu züchten. Herzblut steril.
M. 37. 470 g. 20. Juli Vm. 10.	5 ccm Soda, 2 Op., 8 ccm Ch.-B. 2 Std. 70°.	20. Juli Nm. 7 34,8. 21. Juli Vm. 36,1, Nm. 37,2. 22. Juli Vm. 38,2, überlebt.
M. 40. 530 g. 22. Juli Vm. 10.	5 ccm Soda, 2 Op., 10 ccm Ch.-B. 2 Std. 70°.	22. Juli Nm. 7 33,9, Nachts †. Obduction. Starke Hyperämie des schwappend gefüllten Dünndarms.
M. 41. 490 g. 22. Juli Vm. 10.	5 ccm Soda, 2 Op., 8 ccm Ch.-B. 2 Std. 70°.	22. Juli Nm. 7 34,9. 23. Juli Vm. 10 35,6, Nm. 6 36,3. Nachts †. Herzblut steril.
M. 44. 370 g. 24. Juli Vm. 10.	5 ccm Soda, 2 ccm Op., 2 ccm Ch.-B.	Nm. 7 39.5. 25. Juli Vm. 37,8, überlebt.
M. 48. 370 g. 25. Juli Vm. 10.	5 ccm Soda, 2 Opium, 3 ccm Ch.-B.	Nm. 7 36,8. 25. Juli Vm. 38,1, überlebt.
M. 50. 27. Juli Vm. 10.	5 ccm Soda, 2 Opium, 4 ccm Ch.-B.	Nm. 7 34,3. 28. Juli Vm. 11 37,6. 29. Juli Vm. 10 38,1, überlebt.



Wenn diese Versuche im Wesentlichen eine Wiederholung der von Koch gemachten Beobachtungen darstellen, so gestatten sie doch die Thatsache noch schärfer hervorzuheben, dass der Erfolg des Eingriffes von der Menge der eingebrachten Culturen abhängig ist. Obwohl eine Vermehrung der eingebrachten Bacillen in vielen Fällen sicher ist, scheint doch der Eintritt der Vergiftungssymptome von der primär vorhandenen Giftmenge abhängig. Ich möchte schon hieraus den Schluss ziehen, dass auch diese Art des Choleratodes im Wesentlichen eine Vergiftung darstellt. Hierin bin ich bestärkt durch die Versuche, in denen die Thiere nach der Zufuhr todter Bacterien in der typischen Weise zu Grunde gegangen, über welche ich bereits in meiner ersten Arbeit berichtete.[1] Sobernheim hat diese Thatsache später bestätigt — er tödtete Meerschweinchen schon mit 3 ccm 2 Std. auf 70° erhitzter Culturen, die er in den Magen brachte. Sobernheim hat sich der von mir ausgesprochenen Ansicht angeschlossen, dass im Wesentlichen bei der Culturzuführung per os eine Vergiftung in Frage komme.

Nach den vorhergehenden Auseinandersetzungen kann kein Zweifel sein, dass das hier in Frage kommende Gift das Choleraprotein ist. Die Symptome sind die der Proteinvergiftung; sie sind durch abgetödtete sowie nach den Feststellungen von Koch durch andersartige Bacterien zu erzeugen.

Es ist nun schon an dieser Stelle möglich, die Thatsache zu präcisiren, welche in der weiteren Erörterung eine wesentliche Rolle spielen wird, dass die Proteine aus dem normalen Darm des Meerschweinchens schwer oder gar nicht zur Resorption gelangen. Das Meerschweinchen birgt jederzeit massenhafte Darmbacterien im Dünndarm; ein kleiner Theil derselben, in die Peritonealhöhle gebracht, tödtet das Thier. Im Darm aber wuchern diese proteinreichen Bacterien, ohne zu schaden. Stündlich zerfallen zweifellos Bacterienleiber im Dünndarm, Protein wird frei; wenn das Thier keine Vergiftungszeichen zeigt, so beweist das, dass der normale Darm die Proteine nicht aufsaugt. Man kann nicht annehmen, dass etwa die Secretion der Schleimhaut die Proteine unschädlich macht, die durch 2stündiges Sieden, durch Chloroform und Alkohol nicht zerstört werden. Es ist auch keine Möglichkeit anzunehmen, dass das Protein beim Durchtritt durch die normale Schleimhaut ungiftig wird. Es bleibt nur übrig, anzunehmen, dass von der gesunden Schleimhaut Proteine überhaupt nicht aufgesaugt werden. Zu dieser Auffassung stimmt, dass Cholerabacterien im Dünndarm des Meerschweinchens vorhanden sein können, ohne zu schaden, wie von Koch festgestellt worden ist. Es bliebe danach noch die Möglichkeit, dass das Cholera-

1) Sobernheim hat übersehen, dass diese „überraschende“ Thatsache von mir festgestellt ist; auch Pfeiffer citirt nur Sobernheim bei der Bestätigung des Befundes.



gift selbst, in überaus grosser Menge auf die Darmschleimhaut gebracht, dieselbe so schädigt, dass die Resorption erfolgen kann.

Der Schutz des normalen Meerschweinchens vor der Cholera beruht danach auf der Fähigkeit der Schleimhaut das Choleraprotein nicht zu resorbiren. Pfeiffer, der in seiner letzten Arbeit zu ähnlichen Vorstellungen gelangt, hält das Darmepithel für die Schutzwand, welche die Resorption der giftigen Zellstoffe verhütet. Ich werde in dem weitern Bericht Gelegenheit haben, auf diese Vorstellungen zurückzukommen.

An dieser Stelle sei vorerst betont, dass der Eintritt der Proteinvergiftung vom Darm aus zwar durch die Opiumwirkung begünstigt wird, dass aber zweifellos die Menge der eingeführten Cultur für das Zustandekommen der Vergiftung von Bedeutung ist.

4. Immunisirung gegen die per os vorgenommene Choleravergiftung.

Hierhergehörige Versuche sind von Brieger, Kitasato und Wassermann (15) angestellt worden. Sie behandelten 25 Meerschweinchen, indem sie ihnen in 48stündigem Zwischenraum je 1 ccm Cholera-thymusbouillon, 15 Minuten auf 60° erhitzt, injicirten, 2 Tage später diesen Thieren 5 ccm 5proc. Sodalösung, 5 ccm hochvirulenter Bouilloncultur in den Magen und 1 ccm Opiumtinctur in die Bauchhöhle brachten. Sämmtliche Controlthiere verendeten in kürzester Frist, von 25 vorbehandelten Thieren überstanden 21 den Eingriff.

Mit den mir von Dr. Wassermann überlassenen Culturen habe ich diese Versuche wiederholt und in meiner ersten Publication hierüber Folgendes berichtet:

„Das Experiment hat nun ergeben, dass die oben beschriebenen Injectionen der immunisirenden Culturen sämmtlich geeignet sind, auch gegen die Intoxication vom Verdauungskanal Schutz zu gewähren. Nur bedarf es hierzu zweifellos eines höheren Grades von Immunität als gegen die intraperitoneale Vergiftung. Es sind eine Reihe von Meerschweinchen nach langem Kranksein der Einflössung durch den Mund erlegen, welche kurz zuvor die tödtliche Dose vom Peritoneum aus vertragen hatten. Dagegen kann der Impfschutz als sicher auch gegen die Darmintoxication bezeichnet werden, wenn eine zweimalige intraperitoneale Injection von je 2,5 ccm der erwärmten Cultur vorher gegeben ist. Ebenso erzielte ich durchaus sichere Immunität durch Injection von 2 mal 2 ccm Serum des immunisirten Kaninchens. Die schützenden Culturinjectionen wurden in Zwischenräumen von 24 Stunden, die beiden Seruminjectionen Morgens und Abends vorgenommen. Der Impfschutz war bei der ersten Kategorie 24 Stunden, bei der zweiten Kategorie 12 Stunden nach der letzten Präventivinjection vorhanden."

In einer späteren Publication (December 1892) fügte ich Folgendes hinzu:



„Auch die von mir berichtete Thatsache, dass man Meerschweinchen vom Magen aus schützen kann, habe ich in neuen Versuchen geprüft. Ich gehe jetzt so vor, dass ich, jedesmal nach Eingiessung von 5proc. Sodalösung, in 4 verschiedenen Terminen je 2 ccm giftige Bouilloncultur in den Magen bringe. 14 Tage später erwiesen sich die Versuchsthiere gegen die tödtliche Eingiessung von 5 ccm giftiger Cultur gefestigt."

Ich gebe hier die Versuchsprotokolle wieder, auf die sich diese Angaben stützen:

Nummer und Gewicht.	Tag und Art der Vorbehandlung.	Tag und Art der Vergiftung.	Erfolg.
M. 16 420 g	25. Juni 1892 intraperitoneal 1 ccm 70° Ch.-B. 26. Juni do. 27. Juni 1,5 ccm do. 28. Juni do. 30. Juni 1 ccm Ch.-B. ungewärmt	Vergiftung mit 5 ccm Ch.-B. nach 2 ccm Opium i. p. u. 5 ccm Sodalösung per os 14. Juli	† Obduction Typ. Befund Herzblut steril
M. 17 380 g	genau so vorbehandelt wie M. 16	desgl.	überlebt
M. 18 440 g	desgl.	desgl.	† Obduction Herzblut steril
M. 31 380 g	Controlthier	desgl.	†
M. 20 380 g	28. Juni 2,5 ccm 70° Ch.-B. 30. Juni 1 ccm Ch.-B. unerwärmt	desgl. 18. Juli	überlebt
M. 23 440 g	1. Juli 5 ccm Ch.-B. 3 Tage 40,5 per os. 6. Juli 1 ccm Ch.-B. intraperitoneal	desgl.	überlebt
M. 34 350 g	Controlthier	desgl.	†
M. 24 360 g	1. Juli intraperitoneal 1 ccm Ch.-B. 40,5°. 3. Juli 1,5 ccm 40,5°. 4. Juli 1,5 ccm Ch.-B. 40,5°. 6. Juli 1,0 ccm Ch.-B. unerwärmt. 10. Juli 1,0 ccm Ch.-B	desgl. 28. Juli	überlebt
M. 27 420 g	2. Juli per os Soda-Opium 6 ccm Ch.-B. 2 Stunden 70°	desgl.	überlebt
M. 30 410 g	vom 5.—8. Juli 4mal je 1 ccm elektrisirter Ch.-B. intraperitoneal. 10. Jnli 1 ccm Ch.-B. intraperitoneal	desgl.	überlebt
M. 36 480 g	19. Juli 2,5 ccm elektrisirter Ch.-B. intraperitoneal. 23. Juli 2,5 ccm derselben B. 25. Juli 1 ccm frischer Bouilloncultur	desgl.	überlebt
M. 51 520 g	Controlthier	desgl.	†
M. 37 470 g	20. Juli 5 ccm Ch.-B. 70° per os nach Soda und Opium. 25. Juli 1 ccm Ch.-B. i.-per.	desgl. 10. August	überlebt



Nummer und Gewicht.	Tag und Art der Vorbehandlung.	Tag und Art der Vergiftung.	Erfolg.
M. 44 370 g	24. Juli 2 ccm Ch-.B. per os nach Soda und Opium. 26. Juli dasselbe. 28. Juli dasselbe. 1, August dasselbe	desgl.	überlebt
M. 45 440 g	24. Juli 1,0 ccm Serum K. 645. 25. Juli 1 ccm Ch.-B. 27. Juli 2,0 ccm Ser. K. 645.	desgl. 28. Juli	überlebt
M. 52 380 g	27. Juli Vm. 10 2 ccm Serum K. 645 intraperit. Nm. 6 dasselbe.	28. Juli desgl.	überlebt
M. 59	Controlthier	desgl. 10. Aug.	†
M. 54	5.—12. August intraperitoneale Injection von im Ganzen 5 ccm auf 70° erwärmter Ch.-Bouillon.	3. Sept. desgl.	überlebt
M. 55	5.—9. August wie M. 54.	10. Aug.	überlebt
M. 56	5.—12. August desgl.	3. Sept.	†
M. 57	5.—12. August desgl.	3. Sept.	überlebt
M. 71	Controlthier.	3. Sept.	†
M. 83	12. Sept. — 20. Oct. im ganzen 2,5 ccm Ch.-B. subcutan. 24. Oct. intraperitoneal 1 ccm Ch.-B.	10. Nov.	überlebt
M. 218	Controlthier.	10. Nov.	†

Ich habe also 18 Thiere nach verschiedener Vorbehandlung per os vergiftet und 15 derselben sind am Leben geblieben. Vielleicht wird man finden, dass dies Versuchsmaterial zu klein sei, um in einer so wichtigen Frage entscheidende Schlüsse daraus zu ziehen. Indessen wolle man nicht vergessen, dass es sich bei diesen Versuchen nicht um die ersten Schritte auf einer noch unbetretenen Bahn handelte, sondern dass bereits eingehende Untersuchungen von ganz vorwurfsfreier Seite über diesen Gegenstand vorlagen. Wie bereits erwähnt, hatten Brieger, Kitasato und Wassermann 25 Meerschweinchen nach der Thymusvorbehandlung per os mit Choleracultur vergiftet und 21 Thiere haben den für alle Controlthiere tödtlichen Eingriff überlebt. Wenn ich in 15 von 18 Versuchen dasselbe positive Resultat erhielt, so war ich wohl berechtigt, diese Zahl als ausreichend für die Bestätigung zu betrachten.

Es blieb noch der Einwand zu berücksichtigen, dass die Versuche mit Culturen angestellt waren, welche der hinreichenden Virulenz entbehrten; beim Beginn dieser Versuche war 1 ccm der Bouilloncultur nöthig, um ein Meerschweinchen von 400 g zu tödten, bei den letzten Versuchen waren 0,8 ccm nothwendig. Die geringe Virulenzsteigerung erklärt sich daraus, dass ich im Anfang stets von Nährboden zu Nährboden fortgezüchtet habe. Erst als ich im Beginn der Arbeit eine deutliche Abnahme der Virulenz bemerkte, ging ich zu dem Haffkine'schen Verfahren über, die Bacillen vom Ascites der getödteten Thiere auf den



künstlichen Nährboden und von diesem sofort wieder aufs Thier zu übertragen. Auf diese Weise wurde die alte Massauacultur vom December 1892 bis März 93 zu einer Giftigkeit gebracht, dass 0,05 ccm Bouilloncultur zur Tödtung eines Meerschweins ausreichte. Als die Weiterzüchtung 4 Wochen unterlassen wurde, waren wieder 0,5 ccm Bouilloncultur zur Tödtung nöthig. Inzwischen hatte ich im December 1892 von Herrn Prof. Pfeiffer[1]) frische Choleraculturen erhalten, welche aus den Dejectionen eines in Altona tödtlich verlaufenen Falles gezüchtet waren. Mit diesen habe ich die Versuche der Immunisirung gegen die Choleravergiftung per os noch einmal aufgenommen. Die neuen Versuche haben ein durchaus entgegengesetztes Resultat ergeben. Es gelang mir in keinem Falle, die Thiere gegen die Vergiftung per os zu schützen. Ich begnüge mich einige wenige Protokolle wiederzugeben; im Ganzen wurde der Versuch 21mal mit den verschiedensten Arten der Vorbehandlung wiederholt. Die Massauacultur, deren Giftigkeit inzwischen in dem angegebenen Grade gestiegen war, erwies sich ebenfalls als ungeeignet, Schutz gegen die intrastomachale Vergiftung zu gewähren.

Nummer und Gewicht.	Tag und Art der Vorbehandlung.	Tag und Art der Vergiftung.	Erfolg.
M. 285 530 g	7. Jan. 1893 0,5 ccm Bouilloncultur Altona. 9. „ „ 2,0 „ „ „ 11. „ „ 0,4 „ } Agaraufschw. Altona 15. „ „ 0,6 „ 19. „ „ 1,0 „ 22. „ „ 1,0 „ 28. „ „ 1,0 „	8. Febr. per os 5 ccm Ch.-Agaraufschw. nach Soda-Opium	9. Febr. Vm. 34,8°. Nm.†. Obd. Im Darm massenhaft Kommabacillen Herzblut steril
M. 294 340 g	Von Agaraufschw. der Altonacultur 11. Jan. 0,1 ccm 17. Jan. 0,5 ccm 12. „ 0,1 „ 19. „ 0,8 „ 13. „ 0,2 „ 22. „ 1,0 „ 15. „ 0,3 „	4. Febr. do.	5. Febr. †
M. 301 330 g	Von Agaraufschw. der Massauacultur 15. Jan. 0,1 ccm 25. Jan. 0,5 ccm 17. „ 0,2 „ 27. „ 0,6 „ 19. „ 0,4 „ 4. Febr. 0,8 „ 22. „ 0,5 „	12. Febr. do.	13. März Vm. 35,8° Nm. 34,2° † Nacht
M. 304 445 g	Von Agaraufschw. der Massauacultur 17. Jan. 0,1 ccm 4. Febr. 0,4 ccm 19. „ 0,2 „ 19. „ 0,5 „ 22. „ 0,3 „ 25. „ 0,9 „ 31. „ 0,3 „	7. März do.	8. März †

1) Herr Prof. Pfeiffer liess mir durch Herrn Dr. Wassermann mittheilen, dass ihre Versuche, gegen die Choleravergiftung per os zu immunisiren, nicht zu positiven Resultaten geführt hätten; in Folge dieser Anregung wurde ich veranlasst, die Versuche ebenfalls noch einmal zu wiederholen. Ich sage Herrn Prof. Pfeiffer an dieser Stelle für die Ueberlassung der Cultur meinen verbindlichsten Dank.



Diese Versuche ergeben das Resultat, dass ein Impfschutz gegen die Choleravergiftung per os nicht möglich ist, wenn die Vergiftung mit virulenten Bacillen erfolgt, von denen eine sehr kleine Menge zur intraperitonealen Tödtung des Thieres ausreicht — mag es sich nun um solche Choleraculturen handeln, welche frisch aus den Dejectionen gezüchtet, ihre ursprüngliche Virulenz besitzen, oder mögen sie diese Virulenz erst durch häufiges Uebertragen auf Thiere wiedergewonnen haben.

Andererseits ist die Schutzimpfung gegen die Choleravergiftung per os möglich, wenn diese mit alten, wenig virulenten Culturen erfolgt, wie aus den Versuchen von Brieger und meinen eigenen Versuchen unumstösslich hervorgeht.

Die Vereinigung dieser Thatsachen hat mir im Anfang unüberwindliche Schwierigkeit geboten, sie wurden Veranlassung zu den weiteren Untersuchungen, welche mich zu einigen neuen Thatsachen und Vorstellungen in Bezug auf die natürliche und künstliche Immunität gegen Cholera führten. Obwohl einige dieser Thatsachen erst im Folgenden dargelegt werden, so nehme ich doch an dieser Stelle die Resultate vorweg, um die Widersprüche in den obigen Experimenten zu erklären.

Wenn ein Meerschweinchen an Choleravergiftung per os stirbt, so ist es nur dem Choleraproteïn erlegen. Wenn es diese Vergiftung übersteht, so kann die Ursache nur darin liegen, dass das Choleraproteïn von der Darmschleimhaut nicht resorbirt wurde. Ein künstlicher Impfschutz gegen grosse Proteïnmengen ist in keiner Weise zu erreichen. Wenn unter gleichen Umständen die virulenten Culturen vom Darm aus tödten, die alten nicht, so kann der Unterschied nur dadurch bedingt sein, dass die virulente Cultur die Darmschleimhaut so lädirt hat, dass Proteïnresorption erfolgen konnte, während die alte Cultur die Schleimhaut intact gelassen hat, so dass das Proteïn unresorbirt den Darm verliess. Der Unterschied frischer virulenter und alter lebender und todter Culturen liegt nur im Toxingehalt. Ich komme also naturgemäss zu der Anschauung, welche ich im Folgenden näher darlegen werde, dass dem Choleratoxin die Eigenschaft zukommt, das Darmepithel zu schädigen. Die Choleravergiftung würde also in 2 Stadien vor sich gehen: zuerst wirkt das Toxin auf die Schleimhaut; dieselbe hat natürliche Waffen gegen das Toxin, die wir später beleuchten werden; gegen sehr concentrirtes, sehr reichliches Toxin sind die Schutzwaffen der Schleimhaut ungenügend, das Epithel wird nekrotisirt, und nun kommt das Protein zur Resorption und zur tödtlichen Wirkung. Die künstliche Immunisirung des Meerschweinchens erzeugt antitoxische Functionen des Blutes und der Secrete. Das Antitoxin des Blutserums ist aber in diesem Falle unwirksam; denn wenn die Darmschleimhaut überwunden ist, so wirkt das Protein, gegen welches die antitoxische Function ohnmächtig ist. Ein wirksamer Schutz wäre nur darin gelegen, dass im Darmlumen das



Toxin der Bacterien unschädlich gemacht würde, so dass es die Epithelien nicht angreifen könnte. Spätere Versuche machten es wahrscheinlich, dass der Darmsaft solche Function durch Vorbehandlung erreichen kann.

Wenn es in den oben berichteten Versuchen gelungen ist, Meerschweinchen gegen die intrastomachale Einbringung von 5 ccm Choleracultur zu schützen, von welcher 1 ccm intraperitoneal beigebracht ein Meerschweinchen tödtet — so erkläre ich dies folgendermaassen: Durch die Vorbehandlung hat der Darmsaft des Meerschweinchens eine antitoxische Function erhalten, welche das Choleratoxin an seiner Einwirkung auf die Darmschleimhaut hinderte, so dass das tödtliche Choleraprotein nicht resorbirt werden konnte.

Wenn es andererseits nicht gelungen ist, Meerschweinchen gegen die intrastomachale Einbringung von 5 ccm Choleracultur zu schützen, von denen 0,05 ccm intraperitoneal beigebracht das Thier tödtet, — so erkläre ich dies so: Die antitoxische Function des Darmsaftes war nicht ausreichend, um so enorme Toxinmengen zu paralysiren. Auf eine kleine Schleimhautfläche gebracht vermochte das überschüssige Toxin die zur Proteinresorption nothwendige Epithelnekrose zu erzielen. Theoretisch müsste es denkbar sein, einen so hohen Grad antitoxischer Function zu erzeugen, dass die Schleimhautläsion durch das Toxin verhindert würde. Auch in diesem Falle würde das Leben der Thiere nur gewährleistet sein, wenn kein anderes accidentelles Moment die Schleimhaut lädirt hat.

Vielleicht wird diese Erklärung zu complicirt, die Theilung des bisher als einheitlich betrachteten Choleragiftes in zwei Componenten als künstlich erscheinen. Doch schliesst sich die Auslegung eng an die beobachteten Thatsachen an, die bei eingehender Betrachtung weit complicirter und verwickelter sich darstellten, als man anfangs anzunehmen geneigt war.

Versuche an Kaninchen.

Diese Thiere habe ich deswegen zu Versuchen herangezogen, weil die Steigerung der antitoxischen Kraft des Blutserums voraussichtlich an ihnen bequemer zu erzielen war, als den kleinen und weniger widerstandstandsfähigen Meerschweinchen.

Ich studirte zuerst die Folgen intravenöser Injection von Choleracultur bei Kaninchen, über welche nur kurze Angaben von Koch, Nicati und Rietsch vorlagen. Bald nach der Einspritzung der Cultur in die Venen treten schwere Vergiftungserscheinungen ein. Das Thier sitzt still zusammengekauert, schnell athmend da. $^1/_2$—2 Stunden nach der Injection treten Durchfälle ein, von bräunlicher Farbe und fäcalem Geruch, welche sich öfter wiederholen, stets fäculent bleiben. Oefter war eine leicht röthliche Farbe der Dejectionen zu constatiren. Wässrige oder reiswasserartige Beschaffenheit wurde nicht beobachtet. 2—3 Stunden nach der In-



jection ist ein Sinken der Temperatur zu constatiren, welches langsam zunimmt. Es treten zitternde Bewegungen in der Körpermuskulatur ein. Schliesslich wird deutliche Lähmung der Hinterextremitäten bemerkt. Die Athmung wird flacher und der Tod tritt 6—24 Stunden nach der Injection ein. Ist die injicirte Culturmenge gering, so kommt es zur Temperatursteigerung; die Durchfälle sind gering und die Intoxicationssymptome wenig ausgesprochen. Culturen, die auf 70°—100° erhitzt sind, bringen dieselbe Erkrankung hervor wie lebende Culturen und können zum Tod führen, doch ist die Menge der hierzu nöthigen abgetödteten Culturen grösser als die der lebenden.

Lfd. No. Gewicht.	Infection.	Erfolg.
K.642[1]) 1800 g	7. Juli 92 10½ 2,0 ccm Ch.-B.	¾12 Uhr Diarrhoe, in derselben keine Kommabacillen nachweisbar. Die Entleerungen wiederholen sich häufig. Temp. ½1—36,5. 4 Nachm. 34,8. Nachm. 6 neue Präparate aus den Diarrhoen, Kommabacillen nicht nachweisbar. Nachm. 7 †. Obd. Dünndarm schwappend mit graugelblich schleimigem Inhalt gefüllt. In demselben spärliche Kommabacillen.
K. 643. 1650 g	8. Juli 12 Vm. 1,5 ccm Ch.-B.	Nachm. 4. Thier schwer krank, 35,8, reichl. Diarrhoe. Abds. 7 33,5. Nachts †. Obd. Zeigt im Dünndarminhalt reichlich Kommabacillen neben Darmbacterien. Im Herzblut mikroskopisch nichts zu finden, im Cultur-Ausstrich keine Choleracolonie.
K. 644. 2100 g	10. Juli 12 Vm. 1,0 ccm Ch.-B.	2 N. Thier krank, apathisch. Temp. 39,9. 4 N. 40,2. — Diarrhoe, aus derselben keine Kommabacillen zu gewinnen. 7 N. 39,6. 11. Jun. Vorm. 11. 39,2. Thier überlebt.
K. 645. 1870 g	12. Juli 5 Nm. 2,0 ccm Ch.-B. 2 Std. 70°	Nachm. 7. 39,9. 12. Jun. Vorm. 10. 39,2. Thier bleibt munter.
K. 646. 1560 g	12. Juli ½11 Vm. 2,0 ccm Ch.-B. 2 Std. 70°	Nachm. 2. 40,3. Nachm. 5. 40,1. Nachm. 7. 39,6. Nachm. zwischen 4 und 5 eine diarrhoische Entleerung.
K. 647. 2000 g	13. Juli 5 Nm. 8 ccm Ch.-B. 2 Std. 70°	Nachm. 7. 36,5 reichliche Diarrhoe. Nachts †, das Thier ganz besudelt mit diarrhoischer Entleerung.
K. 648. 1860 g	15. Juli 10 Vm. 1,5 ccm Ch.-B.	Nachm. 2 reichliche Diarrhoe, ohne Kommabacillen. Temp. 38,7. Nachm. 5. 35,3. Nachm. 7. 34,8. Nachts †. Obduction: im Dünndarminhalt Kommabacillen.

1) Die Nummern der Kaninchen bilden eine fortlaufende Reihe aus dem Vorjahre bis Ende 1892.



Aus diesen Versuchen geht hervor, dass der Choleratod der Kaninchen sicherlich eine reine Intoxication darstellt. Die Symptome treten so schnell ein und sind in ihrer Intensität so deutlich von den eingeführten Culturmengen abhängig, dass hier eine Vermehrung der Bacterien kaum in Frage kommt. Ueberdies sind die Bacterien im Blute nach dem Tode nur spärlich anzutreffen. Die Vergiftung ist jedenfalls hauptsächlich als eine Proteinwirkung anzusprechen, da sie von den abgetödteten Bacterien in gleicher Weise ausgeübt wird. Jedoch ist das Toxin zweifellos an der Giftwirkung mit betheiligt, da von den lebenden Bacterien eine bedeutend geringere Menge zur Tödtung ausreicht als von den todten. An eine „primäre Vermehrung" der lebenden Bacterien, welche etwa die stärkere Giftwirkung erklären könnte, ist hier nicht zu denken, es gehen vielmehr im Blut die Cholerabacterien sehr schnell zu Grunde. In neueren Versuchen habe ich mit Dr. Lilien diesem Punkt besondere Aufmerksamkeit zugewendet und wir haben in 5 Fällen 2 Stunden nach der intravenösen Injection lebender Culturen Blut aus der Arteria cruralis der Kaninchen entnommen, ohne indess auch nur einmal Bacillen aus dem Blut zu erhalten.

Auf diesen Punkt, dass bei intravenöser Injection zur Tödtung von Kaninchen bedeutend kleinere Gaben von lebenden als von abgetödteten Vibrionen nothwendig sind, möchte ich besonderen Werth legen. In seiner letzten Arbeit giebt Pfeiffer an, dass bei der Injection in die Blutbahn normaler Meerschweinchen die letale Dosis der lebenden Bacterien nur wenig geringer ist als der mit Chloroform sterilisirten Culturen. Ich würde aus dieser Thatsache, wenn sie allgemeine Giltigkeit hat, schliessen, dass die Chloroformeinwirkung das Choleratoxin bedeutend weniger tangirt als die Erhitzung.

Aus meinen Versuchen möchte ich weiter hervorheben, dass in den diarrhoischen Dejectionen der intravenös vergifteten Kaninchen während des Lebens derselben keine Kommabacillen enthalten waren.

Die Frage, ob die Cholerabacillen in das Darmlumen von Kaninchen übertreten, welche durch intravenöse Injection vergiftet sind, ist — nach meiner ersten Mittheilung — besonders sorgfältig von Thomas (24) in dem Naunyn'schen Laboratorium studirt worden. Dieser Autor fand, dass bei Application nicht tödtlicher Dosen Thiere, an deren Darm kein weiterer Eingriff unternommen war, weder in der Galle noch im Darm Vibrionen nachweisen liessen. War aber kurz vor der Injection eine Choledochusfistel angelegt, so traten auch nach Anwendung nicht tödtlicher Dosen bereits $^1/_2$ Stunde nach der Injection Kommabacillen in die Galle über und waren p. m. regelmässig im Darm nachweisbar. Bei Anwendung tödtlicher Dosen waren unter allen Umständen Cholerabacillen im Darminhalt nachweisbar. Mit diesen Resultaten stehen meine älteren Versuchen nicht in Einklang, indem auch nach Anwen-



dung tödtlicher Dosen keine Cholerabacillen in den Darm übertraten, so lange das Thier lebte; erst nach dem Tode sind die Kommabacillen im Darminhalt neben vielen Darmbacterien zu finden.

Ich habe auch diese Versuche im letzten Winter noch einmal aufgenommen. Herr Dr. Lilien hat 4 Kaninchen durch intravenöse Injection der tödlichen Dose getödtet, und in Gelatineplatten aus dem Darminhalt, welcher intra vitam entleert wurde, keine Cholerabacillen nachweisen können. Es bleibt die Möglichkeit offen, dass die Injection des Mehrfachen der tödtlichen Dosis zu denselben Resultaten geführt hätte, die Thomas erzielt hat. Jedenfalls bin ich berechtigt zu sagen, dass die Darmwand der Kaninchen für den Durchtritt von Kommabacillen schwer überwindbare Hindernisse enthält.

Resumirend ziehe ich den Schluss, dass der Tod des Kaninchens nach intravenöser Injection von Cholerabacillen eine summirte Vergiftung durch Toxin und Protein darstellt; die klinische Betrachtung gewährt nur die Zeichen der Proteinvergiftung. Die Toxinwirkung würde sich darin zu erkennen geben, dass bei fortgesetzter Injection subletaler Giftmengen eine hochgesteigerte antitoxische Function des Blutserums aufträte.

Immunisirungsversuche an Kaninchen.

Einige der angestellten Versuche sind in der folgenden Tabelle enthalten:

No. u. Gewicht.	Vorbehandlung.	Vergiftung.	Verwendung des Blutserums.
K. 644. 2100	10. Juli 1,0 ccm Ch.-B. 12. Juli 1,0 ccm Ch.-B. 14. Juli 1,0 ccm Ch.-B. 24. Juli 1,0 ccm Ch.-B.	27. Juli 3,0 ccm Ch.-B., überlebt.	—
K. 645. 1870	12. Juli 2 ccm 2 Std. 70° Ch.-B. 14. Juli 3 ccm desgl. 16. Juli 3 ccm desgl. 18. Juli 3 ccm desgl.	28. Juli 4,0 ccm Ch.-B., überlebt.	—
K. 646. 1560	Dieselbe Vorbehandlung wie K. 645.	28. Juli 4,0 ccm Ch.-B., überlebt.	—
K. 671. 1650	23. Septbr. 2,0 ccm Ch.-B. 70°. 27. Septbr. 2,5 ccm desgl. 29. Septbr. 1,0 ccm subcutan. 13. Octbr. 1,5 ccm subcutan.	Aderlass 19. Octbr.	21. Oct. M. 163 1,0 ccm Serum, M. 164 0,5 ccm Serum. M. 165 0,25 ccm Serum. M. 166 0,1 ccm Serum. 22. Oct. alle 4 mit M. 167 je 1,0 ccm Agarcultur. M. 167, 166 †, die übrigen überleben. K. 685 4 ccm Serum intraven. 24. X. 4 ccm Ch.-B., überlebt.



No. u. Gewicht.	Vorbehandlung.	Vergiftung.	Verwendung des Blutserums.
K. 680. 1780	29. Sept. 2,0 ccm Ch.-B. 70°. 1. Oct. 2,0 ccm Ch.-B. 70°. 5. Oct. 1,0 ccm Ch.-B. 8. Oct. 1,0 ccm Ch.-B. 12. Oct. 2,0 ccm Ch.-B.	1. Nov. Aderlass.	7. Nov. M. 205 1,0 Blutserum. M. 206 0,5 Bluts. M. 207 0,25 Bluts. 3. Nov. alle vergiftet mit 1,0 ccm Ch.-B. alle überleben. Control 204 †. K. 691 erhält 5,5 ccm Serum intravenös, 8. Nov. 3,0 ccm Ch.-B. mit 692. 691 überlebt. 692 †.

Aus diesen Versuchen folgt einmal, dass man Kaninchen leicht gegen die tödtliche Dose von Cholerabacillen schützen kann.

Es sind nun diese Versuche sehr geeignet, einen Einblick in das Wesen der Cholera-Immunität zu thun, bezw. die Frage zu beleuchten, ob diese Immunität auf eine Hervorrufung oder Steigerung bactericider Kräfte beruhe.

Bei den Kaninchen liegen die Verhältnisse einigermaassen anders als bei den Meerschweinchen. Denn bei diesen ist ja die von Pfeiffer angenommene Möglichkeit nicht absolut zu bestreiten, dass eine „primäre Vermehrung" der Cholerabacillen der Tödtung vorausgeht und diese verursacht, so dass also die Immunität auf einer Verhinderung dieser Vermehrung, d. h. auf Bactericidie beruhen könnte.

Dahingegen ist es erwiesen, dass bei der Einführung von Cholerabacillen in die Blutbahn der Kaninchen eine Vermehrung derselben nicht stattfindet. Trotzdem die bactericiden Kräfte des Kaninchens die Bacterien abtödten, erfolgte dennoch der Tod des Kaninchens. Eine Vermehrung der bactericiden Kräfte wird also auf diesen Tod ganz ohne Einfluss sein können. Derselbe erfolgte vielmehr durch eine blosse Vergiftung. Und wenn künstlich der Tod verhindert ist, so kann dies nur durch die Erzielung eines Schutzes gegen die Vergiftung geschehen sein.

Da nun die Vergiftung aus zwei Factoren sich zusammensetzt, der Proteinwirkung und der Toxinwirkung, so muss auch der künstlich erzielte Schutz auf beide Giftwirkungen sich erstrecken. Sicherlich ist eine Proteinfestigkeit in der Immunität der Kaninchen enthalten. Das folgt wohl durch Analogieschluss aus den Meerschweinchenversuchen. Der directe Nachweis wäre so zu führen, dass cholerisirte Kaninchen auch gegen die tödtliche Dosen von Bacterium coli, Typhusbacillen etc. geschützt wären.

Ich habe solche Versuche nicht angestellt, weil die Frage der Proteinimmunität an Meerschweinchen genügend erörtert war. Dagegen zeigen die berichteten Versuche mit der grössten Sicherheit, dass bei der künstlichen Choleraimmunität der Kaninchen der antitoxische Factor ebenfalls vorhanden ist. Es zeigt sich, dass kleine Mengen des Blutserums cholerisirter Kaninchen hinreichen, neue Meerschweinchen gegen die tödtliche Choleravergiftung zu schützen.



Nun wäre es immerhin noch möglich, dass Jemand durch meine oben berichteten Versuche und Schlüsse nicht überzeugt wäre, und diesen Beweis für den antitoxischen Factor der Immunität nicht ausreichend erachtete, weil ja die Meerschweinchenimmunität nach Metchnikoff-Pfeiffer auf Bactericidie beruhe.

Wer so argumentirt, den verweise ich nun auf die obigen Versuche, in welchen auch Kaninchen durch intravenöse Seruminjection vor Choleratod bewahrt blieben. Hier könnte keine Erhöhung der Bactericidie nützen, denn trotz ausreichender Bactericidie stirbt das unbehandelte Kaninchen am Choleragift. Wirkt das Serum schützend, so hat es das Choleragift gebunden. Eine andere Möglichkeit giebt es nicht.

Nach diesen Versuchen halte ich die Thatsache für durchaus gesichert, dass bei der Cholera-Immunität specifische Antitoxine eine wesentliche Rolle spielen. Ich habe nun diese Thatsache der specifischen Antitoxinerzeugung im Blutserum von Kaninchen benutzt, um Material zur Beurtheilung der Specifität des Immunisirungsvorgangs bei der asiatischen Cholera herbeizubringen.

Zu diesen Versuchen war ich durch die oben besprochenen Mittheilungen von Klein veranlasst worden. Wenn der Schutz, den Bacterium coli etc. gegen Cholera erzeugt, eine wirkliche Immunität darstellt, so musste auch das Blutserum so immunisirter Thiere Choleraschutz verleihen. Geschah dies nicht, so konnte es sich in Klein's Versuchen nur um Proteinimmunität handeln. In gleicher Weise mussten sich durch Sieden abgetödtete Cholerabacillen verhalten.

Folgende Versuche wurden angestellt:

Nummer und Gewicht.	Vorbehandlung intravenöse Injection.		Anwendung des Blutserums, intraperitoneale Injection, intraperiton. Choleraintoxication.
Kan. 11. 1760	14. 6. 93 1 ccm	Agaraufschwem. Cholerabac.	2. 7. M. 429. 370 g 0,5 ccm Serum K 11 — 5. 7. 0,75 Agaraufschw.
	16. 6. 1,5 „		M. 430. 420 g 0,1 ccm Serum K 11 — 0,85 Agaraufschw.
	18. 5. 2,0 „		M. 433. 450 g — 0,9 Agaraufschw.
	1. 7. Aderlass.		Beide Meerschweinchen überleben, M. 433 † Nachts.
Kan. 12. 2100.	14. 6. 1,5 ccm	ccm Agaraufschw. Cholerabac.	4. 7. M. 431. 350 g 0,5 Serum K12 — 5. 7. 0,7 Agaraufschw.
	16. 6. 1,5 „		M. 432. 400 g 0,25 Serum K12 — 0,8 Agaraufschw.
	18. 6. 2,5 „		M. 433. 450 g — 0,9 Agaraufschw.
	2. 7. Aderlass.		Beide Meerschweinchen überleben, M. 433 † Nachts.

No. und Gewicht.	Vorbehandlung, intravenöse Injection.	Anwendung des Blutserums, intraperitoneale Injection, intraperiton. Choleraintoxication.
Kan. 14. 1800	19. 6. Nm. $1^1/_2$ 3,0 ccm Agaraufschw. Cholera, 2 std. 100° Nm. 4. 40,3 Nm. 7. 39,8 26. 6. 3,0 Lösung von Choleraprotein 7. 7. Aderlass	9. 7. M. 438. 370 g 0,5 Serum K 14 — 10. 7. 0,74 Agaraufschw. M. 439. 420 g 0,2 Serum K 14 — 0,84 Agaraufschw. Beide Meerschweinchen sterben in der Nacht zum 11. Im Ascites beider viel Commabacillen.
Kan. 15. 2100	21. 6. 10 ccm Serum eines Pneumonikers. 2. 7. 12 ccm Serum eines gesunden Menschen. 15. 7. Aderlass.	17. 7. M. 444. 340 g 0,5 Serum K15 — 18. 7. 0,7 ccm Agaraufschw. M. 445. 410 g 1,0 Serum K 15 — 0,85 ccm Agaraufschw. M. 444. 18. 7. Vm. 35,6 † M. 445. 18. 7. Vm. 38,3 überlebt.
Kan. 16. 1950	22. 6. 22 ccm Choleraprotein wie K 14 23. 6. Desgleichen. 8. 7. Aderlass.	9. 7. M. 434. 760 g 0,25 Serum K 16 — 10. 7. 1,6 Agaraufschw. stirbt Nachts. M. 435. 370 g 0,1 Serum K 16 — 0,74 Agaraufschw. † 11. 7. Vorm.
Kan. 17.	22. 6. 2 ccm Choleraprotein wie K 14 23. 6. Desgleichen. 8. 7. Aderlass	9. 7. M. 436. 360 g 0,5 Serum K 17 — 9. 7. Abd. 0,72 Agaraufschw. 10. 7. † M. 437. 420 g 10. 7. Nm. 1,5 Ser. K 17 — 11. 7. Vm. 0,85 Agaraufschw. Nm. 7. 36,5 12. 7. Vm. 38,5, überlebt.
Kan. 18.	24. 6. $11^1/_2$ Vm. 3 ccm Agaraufschw. Bact. coli. 2 Nm. Diarrhoe 5 Nm. Temp. 36,5 25. 6. 39,1 26. 6. Dieselbe Inject. 10. 7. Aderlass.	11. 7. M. 440. 0,25 Serum K 18 — 12. 7. 0,76 Agaraufschw. † Nachts. 11. 7. M. 441. 0,5 Serum K 18. — 12. 7. 0,86 Agar. † Nachts.
Kan. 19.	24. 6. Wie K 18 2,5 ccm 26. 6. 3 ccm 11. 7. Aderlass	13. 7. M. 442. 360 g 0,25 Serum K 19 — 14. 7. 0,72 ccm Agaraufschw. M. 443. 410 g 0,3 Serum K 19 — 14. 7. 0,8 ccm Agaraufschw. Beide Thiere sterben Nachts.
Kan. 20.	26. 6. 5 ccm Agaraufschwemm. von Bac. Prodigios. 28. 5. 10 ccm Prodig.-Bouillon. 2. 7. 7,5 Prod.-B. 17. 7. Aderlass.	18. 7. M. 448. 310 g 0,25 Serum K 20 — 19. 7. 0,62 Agaraufschw. M. 449. 410 g 0,75 Serum K 20 — 0,82 ccm Agar. Beide sterben.
Kan. 21.	27. 6. 5 ccm Pyocyan-Bouillon. 28. 6. 6 ccm Desgl. 16. 7. Aderlass.	17. 7. M. 446. 360 g 0,25 Serum K 21 — 18. 7. 0,72 ccm Agar. M. 447. 410 g 0,5 Serum K. 21. — 0,8 ccm Agar. Beide sterben Nachts.



Nummer und Gewicht.	Vorbehandlung, intravenöse Injection.	Anwendung des Blutserums, intraperitoneale Injection, intraperiton. Choleraintoxication.	
Kan. 22.	29. 6. intravenöse Inj. 2 ccm Agaraufschwemm. von Bact. col.	22. 7. M. 451. 350 g 0,1 Serum K. 22	23. 7. 0,7 Agaraufschw.
	1. 7. 3 ccm desgl.	M. 452. 400 g 0,25 Serum K. 22	0,8 „
	5. 7. 5 „ „	M. 453. 380 g 0,5 Serum K. 22	0,8 „
	20. 7. Aderlass	24. 7. Vm. alle 3 M. †.	

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Blutserum solcher Kaninchen, welche mit Bacterium coli, Prodigiosus und Pyocyaneus vorbehandelt waren, in kleiner Menge der Fähigkeit ermangelt, welche die mit Cholerabacillen vorbehandelten zeigen, — nämlich Meerschweinchen gegen die tödtliche Menge des Choleragiftes zu schützen.

Andererseits gewährt das Blutserum der mit Cholera vorbehandelten Thiere nur gegen die Vergiftung mit Cholerabacillen Schutz, nicht gegen Bacterium coli.

Es zeigt sich also die antitoxische Wirkung des Blutserums auch in diesen Versuchen als eine durchaus specifische, indem die Schutzwirkung sich nur auf diejenige Bacterienart erstreckte, gegen welche die Vorbehandlung erfolgt war.

Es lag deshalb nahe, diese specifische Eigenschaft zu diagnostischen Zwecken zu benutzen, d. h. aus dem Eintreten oder Fehlen antitoxischer Wirkung zu schliessen, ob ein Bacterium zur Cholera gehöre oder nicht. Es sind bekanntlich im vergangenen Jahre in den heimischen Gewässern eine Reihe von Vibrionen gefunden worden, welche mit den Erregern der Cholera eine ausserordentliche Aehnlichkeit besitzen, namentlich im mikroskopischen Bild und in der pathogenen Wirkung auf Meerschweinchen denselben vollkommen gleichen. Einzelne dieser Wasservibrionen zeigten bei dem Wachsthum auf künstlichem Nährboden bemerkenswerthe Verschiedenheiten von den echten Cholerabacillen, bei anderen waren diese Unterschiede so gering, dass die Entscheidung, ob es sich im Einzelfalle um Cholerabacillen handle oder nicht, ausserordentliche Schwierigkeiten darbot.

Grosse Unsicherheit schien namentlich über den „choleraähnlichen Wasserbacterien“ zu schweben, welche Dunbar (25) aus der Elbe gezüchtet hat. Nach der Beschreibung, welche ich der vorläufigen Mittheilung wörtlich entnehme, war es kaum möglich zu sagen, ob diese Vibrionen von den Cholerabacillen artverschieden seien oder nicht.

„Die Colonien bestanden aus Vibrionen, welche in Form, Beweglichkeit und Verhalten beim Färben, den Choleravibrionen beim ersten Betrachten zum Verwechseln ähnlich zu sein schienen. In Peptonlösung und auf Agar entwickelten sich diese

Vibrionen bei 37° C. üppig. Bei Zusatz von verdünnter Schwefelsäure zu der Peptoncultur trat eine Farbenreaction ein, welche von der Cholerarothreaction nicht zu unterscheiden war. Auf Gelatineplatten und im Gelatinestich gestaltete sich das Wachsthum dieser Vibrionen sehr ähnlich dem der Choleravibrionen. Ueberall aber schien die Entwicklungsenergie dieser Wasservibrionen eine grössere zu sein als bei Choleravibrionen. Durch eine grössere Reihe von vergleichenden Beobachtungen in verschiedenartigen Nährmedien und unter verschiedenen Bedingungen konnte auch im Weiteren kein wesentlicher Unterschied zwischen diesen Vibrionen und den Choleravibrionen aufgefunden werden. Nach der R. Pfeiffer'schen Methode mit den Wasservibrionen inficirte Meerschweinchen zeigten ähnliche Symptome wie die mit Choleravibrionen inficirten Controlthiere. Die letale Dosis wurde bei mehrfachen Versuchen etwa gleich gross befunden wie bei Choleravibrionen. Durch die bisher angestellten Versuche haben wir bislang keine durchgreifenden qualitativen Unterscheidungsmerkmale gegenüber den Choleravibrionen feststellen können. Jedoch ist das Gesammtbild, welches man bei längerer Beobachtung dieser Wasservibrionen erhält, derartig, dass man sich sagen muss, dass sie verschieden sind von den Choleravibrionen, wie man sie aus dem Darmtractus Cholerakranker zu isoliren pflegt."

Dieser Vibrio nun war von Dunbar in der Elbe und ihren Zuflüssen gefunden worden, zu einer Zeit, wo keine Cholera in diesen Flussgebieten herrschte. Wenn diese Vibrionen wirklich Cholerabacillen waren, wie nach der Beschreibung nicht ausgeschlossen werden konnte, so war hiermit eine Thatsache von der wichtigsten principiellen Bedeutung gegeben.

Es erschien nicht überflüssig zu untersuchen, ob dieser Vibrio im thierischen Organismus die specifischen Eigenschaften des Cholerabacillus entfaltete. Dass er Meerschweinchen tödtete, dass er sie in kleineren Dosen gegen Cholerabacillen immunisirte, konnte nicht entscheiden; hierbei konnte es sich um reine Proteinwirkung handeln. Es musste die specifische Toxinwirkung erprobt werden, welche in der Erzeugung der Antitoxine im Blutserum sich zu erkennen giebt. Folgende Versuche habe ich mit dem Dunbar'schen Vibrio angestellt.

Zur Morphologie habe ich der Beschreibung des Autors nichts hinzuzufügen. Die einzige Unterscheidung gegenüber Cholerabacillen zeigte sich in dem bedeutend schnelleren Wachsthum auf Gelatine; der Verflüssigungstrichter des Dunbar'schen Bacillus war nach 2 Tagen so entwickelt, wie bei der Cholera erst nach 3—4 Tagen.

Lfd.No. g	Vorbehandlung.	Infection.	Erfolg.	
M. 17 230	—	22. 9. 93 Vm. 3/4 11 0,5 ccm Agaraufschwemmung Dunbar.	Nm. 5 35,3 Abd. 10 †	Obd.: wenig gering getrübter Ascites; in demselben ziemlich reichlich Kommabacillen.
M. 18 260	—	22. 9. 0,25 ccm derselben Dunbaraufschwemmung	Nm. 5 35.3 Nachts †	Im Ascites reichlich Kommabacillen.



Lfd.No. g	Vorbehandlung.	Infection.	Erfolg.
M. 19 260	—	22. 9. 0,1 ccm Dunbaraufschw.	Nm. 5 39,8 23. 9 Vm. 38,4 überlebt.
K. 32 1750	24. 9. 0,5 ccm Dunbaraufschw. intravenös. 26. 9. 0,5 ccm 28. 9. 1,0 ccm 1. 10. 1,5 ccm 15. 10. Aderlass	17. 10. Vm. 11. M 463 (360) erhält 0,5 Serum K 32 M 464 (400) erhält 0,25 Serum K 32. Abds. 7 beide Meerschwein. je 0,8 ccm Agaraufschw. Chol. M. 465 erhält 0,25 Ser. K 32. 17. 10. Abds. 0,5 ccm Agar-Dunbar.	18. 10. Vm. M. 463 u. 464. schwer collabirt, sterben noch am Vormittag. 18. 10. Vm. 37,9 M. 465 überlebt.
K. 33 1800	24. 9. 0,5 ccm D. 26. 9. 0,5 ccm D. 28. 9. 1,0 ccm D. 4. 10. 1,5 ccm D. 18. 10. Aderlass.	20. 10. M. 468 (350) 1,0 Serum K. 32. M. 469 (320) 0,5 Ser. K. 33. 21. 10. 0,7 bez. 0,6 Choleraagar.	Nacht zum 22. beide †
K. 34 1630	26. 9. intravenös 1 ccm Chol.-Agaraufschwemmung. 27. 9. 1,5 ccm 29. 9. 2,5 ccm 1. 10. 2,5 ccm 16. 10. Aderlass.	18. 10. M. 466 0,25 ccm Serum K. 34. 19. 10. 0,5 ccm D.-Agar. 18. 10. M. 467 0,5 ccm Serum K. 34. 19. 10. 0,8 ccm Ch.-Agar.	Nachts † 20. 10. 37,5 ccm überlebt.

Zu diesen Versuchen treten noch die später zu berichtenden an zwei Hunden (VI. und IX.) angestellten, bei welchen nach Einverleibung von Culturen der Dunbarbacillen die Veränderungen des Blutserums ausblieben, die sich regelmässig nach gleichartiger Infection mit Cholerabacterien einstellten.

Die Versuche zeigen, dass der Dunbarvibrio zwar die Proteinwirkungen in Tödtung und Immunisirung mit den Choleravibrionen gemeinsam hat, dass ihm aber die specifische Toxinwirkung der Veränderung des Blutserums fehlt. Der Dunbar'sche Vibrio ist also von den echten Cholerabacillen qualitativ verschieden.

Die gleiche Probe habe ich mit dem von Neisser (26) aus dem Berliner Leitungswasser gezüchteten Kommabacillus angestellt, welcher von Rubner (27) als Vibrio berolinensis beschrieben ist.

Zwar bietet dieser Vibrio schon in seinen Wachsthumsverhältnissen nicht unwesentliche Verschiedenheiten gegenüber den Cholerabacillen dar. Auf der Gelatineplatte sind seine Colonien glatt umrandet und bieten ein feinkörnigeres Gefüge als diese; auch geschieht die Verflüssigung der

Gelatine sehr langsam. Immerhin ist die sogenannte Cholerarothreaction mit Vibrio Berolinensis sehr gut zu erhalten und Meerschweinchen schnell durch intraperitoneale Injection zu tödten. So bietet die Prüfung der specifisch antitoxischen Functionen einiges Interesse.

No.	Vorbehandlung.	Infection.
K. 57.	28. 2. 1894. 5 ccm Agar-Aufschwemm. 24stünd. Cultur Vibrio Berolinensis. 1. 3. 5 ccm Agar-Aufschwemmung Vibrio Berolin. 16. 3. Aderlass.	17. 3. M. 189, 290 g, erhält 0,1 Serum K. 57. 31. 3. 0,6 ccm Cholera-Agar. † Nachts. 17. 3. M. 190, 350 g, erhält 0,2 Serum K. 57. 31. 3. 0,6 ccm Cholera-Agar. † Nachts. 17. 3. M. 194, 570 g, erhält 0,3 Serum K. 57. 26. 3. 1,1 ccm Cholera-Agar. † 27. 3.

Der Versuch zeigt, dass dem Vibrio Berolinensis nicht die specifisch-antitoxische Wirksamkeit der Cholerabacillen zukommt. Schon durch dieses Zeichen erweist er sich als nicht zur Cholera gehörig.

Das Facit aus den gesammten Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen ziehe ich in folgenden Sätzen:

Die klinisch wahrnehmbare Gift- und Schutzwirkung der Cholerabacillen ist nicht specifisch; es handelt sich um Proteïnwirkungen, welche von vielen anderen Bacterien in gleicher Weise ausgelöst werden. Aus diesem Grunde ist die Cholerafestigkeit nicht quantitativ zu steigern. Dennoch ist sowohl in der Vergiftung wie in der Immunisirung ein specifisches Moment enthalten, welches sich in der Steigerung der antitoxischen Function des Blutserums zu erkennen giebt. Die Proteïnwirkung der Cholerabacillen kommt aus dem Darminnern nicht zur Geltung, wenn die Schleimhaut nicht durch die Toxinwirkung geschädigt ist.

Versuche an Ziegen.

In diesen Versuchen habe ich feststellen wollen, wie weit die Milch immunisirter Thiere als Immunitätsüberträger wirksam ist. Zeigten sich in der Milch dieselben specifisch-antitoxischen Veränderungen wie im Blutserum, so liessen sich viele Untersuchungen über das Antitoxin schneller und in grösserem Umfange anstellen, da die Gewinnung der Milch so sehr viel bequemer ist als die des Blutserums.

Der Ausgangspunkt dieser Versuche liegt in den bekannten Untersuchungen von P. Ehrlich (28) „über Immunität durch Vererbung und Säugung.“ Ehrlich zeigte zuerst in Versuchen mit pflanzlichen Giften, Ricin und Abrin, dann aber auch bei Tetanus und Rothlauf, dass die

ererbte Immunität zum grossen Theil auf Uebertragung der Antikörper durch Säugung beruht, und dass bei Milchsecernirenden Thieren dauernd ein Theil der antitoxischen Substanzen in die Milch übergeht.

Ich habe zu meinen Versuchen zwei Ziegen verwandt und über die ersten an denselben erzielten Resultate bereits berichtet.

I. Dreijährige Ziege, kräftig, hat im April 1892 geworfen, gab im Anfang ca. 1 Liter Milch pro Tag; jetzt ist die Milch fast ganz versiegt.

Sämmtliche Injectionen werden intraperitoneal unter grösster Asepsis gemacht. Diese Art der Einspritzung wird vorzüglich ertragen, während subcutane Injection bedeutend mehr Schmerzen erregt und grosses entzündliches Oedem veranlasst. Nach den Injectionen traten Abendtemperaturen bis 40,8° auf und die Ziege frass meist einen Tag wenig oder gar nicht, die Ergiebigkeit der Milch liess nach jeder Einspritzung einige Tage nach. 8—10 Tage danach ist wieder fast die alte Menge erreicht. Bei der Melkung wurden die möglichsten Vorsichtsmassregeln beobachtet. Die Umgebung des Euters wurde rasirt; das Euter vor jeder Milchentnahme zu Versuchszwecken gründlich abgeseift und mit sterilem Wasser und Sublimat, danach mit Alkohol gewaschen. Der melkende Gehilfe musste die Hände aufs allersorgfältigste durch Seifen, Bürsten und Sublimat desinficiren. Hiernach wurde stets erst ein Theil der Milch entleert, ehe das Versuchsquantum in sterile Kölbchen aufgefangen wurde, welche Euter und Haare nicht berührten. So wurde stets ganz sterile Milch gewonnen, öftere Aussaaten liessen keine Mikroorganismen aufgehen.

Diese Ziege erhielt folgende Einspritzungen:

16. Juni 1892 1 ccm Bouilloncultur, 2 Stunden auf 70° erwärmt.

19. Juni 1892	2 ccm	desgl.	12. Juli 1892	10 ccm	desgl.
23. „ „	4 „	„	21. „ „	15 „	„
30. „ „	5 „	„	31. „ „	20 „	„
5. Juli „	10 „	„			

2. Sept. 1892 1 ccm giftiger Bouilloncultur.

3. Sept. 1892	2 ccm	desgl.	3. Dec. 1892	20 ccm	desgl.
6. „ „	4 „	„	5. Jan. 1893	25 „	„
10. „ „	5 „	„	2. März „	20 „	„
16. „ „	5 „	„	10. Mai „	25 „	„
21. „ „	10 „	„	1. Oct. „	25 „	„
1. Oct. „	10 „	„	1. Febr. 1894	20 „	„
17. „ „	20 „	„	3. März „	20 „	„
1. Nov. „	20 „	„			

II. Zweijährige Ziege, hat im Mai geworfen, gab im Anfang $^4/_5$ Liter Milch und war zuletzt auf ca. 30 ccm täglich gesunken.

In folgender Weise wurde die Immunisirung geleitet.

10. Sept. 1892 0,5 ccm giftiger Bouilloncultur intraperitoneal.

11. Sept. 1892	1,0 ccm	desgl.	1. Nov. 1892	20 ccm	desgl.
16. „ „	2,0 „	„	3. Dec. „	20 „	„
18. „ „	3,0 „	„	5. Jan. 1893	25 „	„
21. „ „	5,0 „	„	2. März „	25 „	„
26. „ „	5,0 „	„	1. Oct. „	30 „	„
1. Oct. „	7,5 „	„	2. Nov. „	50 „	„
17. „ „	10 „	„	4. „ „	Nachts †.	



Die Prüfung der antitoxischen Fähigkeit der Milch würde in der Weise vorgenommen, dass dieselbe Meerschweinchen ins Peritoneum eingespritzt wurde; Tags darauf erfolgte die intraperitoneale Injection der virulenten Cultur. In den letzten Versuchen habe ich, um einerseits eine Beeinflussung der injicirten Bacterien durch eventuell im Peritonealsack noch zurückgebliebene Milch zu verhindern, andererseits zur Ausschliessung phagocytärer Einflüsse theils subcutane Milchinjection gewählt, theils zwischen der Einspritzung der Milch und des Virus ins Peritoneum Zeiträume von 6—10 Tagen vergehen lassen.

Folgende Tabelle stellt einige Milchimmunisirungsversuche zusammen.

No. u. Gewicht.	Vorbehandlung.	Intoxication.	Erfolg.
M. 100. 280 g	15. Sept. 0,2 Milch I. 1892	16. Sept. 0,5 Agaraufschwem.-Choleracultur	† Nachts
M. 101. 500 g	15. „ 1,0 „	16. „ 1,0 „ „	16. Sept. Abds. 35,8 17. „ Vm. 37,2 überlebt
M. 103. 510 g	15. Sept. 0,5 „	16. „ 1,0 „ „	16. Sept. Abds. 36,1 17. „ Vm. 36,9 überlebt
M. 104.	Controlthier	16. „ 1,0 „ „	16. Sept. Nachts †
M. 128. 650 g	21. Sept. 1,0 „	22. Sept. 1,0 „ „	22. Sept. Nm. 36,0 23. „ Vm. 37,8 Nm. 38,3 überlebt
M. 136.	27. „ 0,25 „	28. „ 1,0 „ „	† Nachts
M. 168.	26. Oct. 0,1 „	27. Oct. 1,0 „ „	überlebt
M. 169.	26. „ 0,08 „	27. „ 1,0 „ „	17. Oct. Nm. 35,8 18. „ Vm. 37,9 überlebt
M. 173.	26. „ 0,05 „	27. „ 1,0 „ „	† Nachts
M. 230.	19. Nov. 0,08 „	20. Nov. 1,0 „ „	überlebt
M. 231.	19. „ 0,05 „	20. „ 1,0 „ „	überlebt
M. 232.	Controlthier	20. „ 1,0 „ „	†
M. 410.	3. Juni 93 0,1 „	4. Juni 0,8 „ „	überlebt
M. 411.	3. „ 0,05 „	4. „ 0,8 „ „	†
M. 412.	Controlthier	4. „ 0,8 „ „	†
M. 414.	7. Juni 93 0,1 „	8. „ 1,0 „ „	überlebt
M. 415.	7. „ 0,075 „	8. „ 1,0 „ „	überlebt

No. u. Gewicht.	Vorbehandlung.	Intoxication.	Erfolg.
M. 416.	Controlthier	8. Juni 1,0 Agaraufschwem.-Choleracultur	†
M. 182.	3.März94 0,1 Milch I. subcutan	15. März 1,0 „ „	überlebt
M. 183.	3.März94 0,1 intraper.	15. „ 1,0 „ „	überlebt
M. 184.	Controlthier	15. „ 1,0 „ „	†
M. 213.	9. Nov. 0,5 „ II.	10. Nov. 1,0 „ „	† Nachts
M. 214.	9. „ 0,75 „ II.	10. „ 1,0 „ „	überlebt
M. 233.	19. „ 1,0 „ II.	20. „ 1,0 „ „	überlebt
M. 234.	19. „ 0,6 „ II.	20. „ 1,0 „ „	überlebt

Es folgt aus diesen Versuchen, dass die antitoxischen Substanzen, deren Erzeugung im Blutserum eine specifische Eigenschaft der Cholerabacillen darstellt, auch in der Milch sich finden. Es bildet also auch in dieser Beziehung die Cholera ein Analogon zu den toxischen Krankheiten wie Tetanus und Diphtherie. Die Analogie enstreckt sich auch darauf, dass die antitoxische Wirksamkeit der Milch sich mit der Vermehrung der zugeführten Giftmenge steigert. Es braucht nicht noch einmal auseinander gesetzt zu werden, dass der Toxinschutz gegen die Proteinvergiftung im Stich lässt. Grosse Mengen hochimmuner Milch schützen immer nur gegen die einfach tödtliche Dosis des Choleragiftes. Eine Proteinimmunität wird auch durch die Milch nicht erzeugt.

Ich habe nun festzustellen gesucht, wie die hochimmune Milch auf das Wachsthum der Cholerabacillen einwirkt. Diese Versuche waren naheliegend, weil beim Blutserum gerade in dieser Beziehung sich vielfach bedeutende Unterschiede zwischen normalem Zustand und Immunität herausgestellt haben. Wie besonders Sobernheim festgestellt hat, zeigt das Blutserum nicht vorbehandelter Meerschweinchen eine höchst geringe oder gar keine hemmende Wirkung auf das Wachsthum der Vibrionen, nach dem Eintritt hoher Immunitätsgrade ist das bactericide Vermögen gegenüber Cholerabacillen ein ausserordentliches. Diese Verhältnisse liegen nun durchaus nicht bei jeder Thierart gleich. Beispielsweise besitzt Hundeblutserum ebenso wie das des Menschen schon im Normalzustand bemerkenswerthe Bactericidie, worüber ich weiter unten nähere Angaben mache. Und wie sich die Drüsensecrete in dieser Beziehung verhalten, liess sich a priori in keiner Weise voraus vermuthen. Von der sterilen Kuhmilch wissen wir, dass sie dem Wachsthum der Cholera-

bacillen keinen Widerstand entgegensetzt. R. Koch giebt an, dass Milch von Kommabacillen zur Gerinnung gebracht werde; dies geschieht durch Säurebildung, welche eine Folge des Bacillenwachsthums ist. Man hat also in dem Eintritt der Gerinnung der Milch ein gut verwerthbares Kennzeichen, ob eine stärkere Vermehrung der Bacillen stattgefunden hat. In den letzten Epidemien ist mehrfach von Kommabacillen berichtet worden, welche die Milch nicht coaguliren; diese Thatsache ist von den Einen auf eine gewisse Abschwächung der Bacillen, von Andern geradezu auf qualitative Verschiedenheit der betreffenden Erreger zurückgeführt worden. Die eben hervorgehobene Möglichkeit, dass das Ausbleiben der Gerinnung auf entwicklungshemmenden Eigenschaften des Drüsensecretes beruhe, ist bisher kaum erwähnt worden.[1])

Die Milch der immunisirten Ziege, deren antitoxische Wirkung eine solche war, dass 0,02 ccm 100 g Lebendgewicht vor der Choleravergiftung schützte, war durch mässige Quantitäten Cholerabacillen nicht zur Gerinnung zu bringen. Die Gerinnung trat aber in kurzer Zeit ein, wenn die Milch vor der Beimpfung mit den Bacillen gekocht war.

Diese Experimente wurden so angestellt, dass die Milch direct in sterile Reagensgläser in Mengen von 8—12 ccm gemolken wurde. Die aseptischen Cautelen des Melkens wurde streng innegehalten, hierauf ein grosser Theil der Milch weggemolken und dann ein Strahl ins Reagensglas gelassen, welches mit dem Euter etc. nicht in Berührung kam. Die Gläser wurden immer mit derselben Oese beimpft und hiernach in 37^0 gestellt.

Ich führe folgende Experimente an.

	Beimpft mit	Erfolg	Bemerkungen.
Milch I. ungekocht.	25. 10. 93 Cholerabac. 1 Oese.	26. 10. flüssig.	Von dieser Milch, nach ordentlicher Durchschüttelung Gelatineplatte angelegt. 28. 10. 10 Colonien.
Dieselbe Milch gekocht.	25. 10. Cholerabac. 1 Oese.	26. 10. geronnen.	Von dieser Milch nach Umschüttelung eine Gelatineplatte angelegt. 28. 10. verflüssigt.
Milch II. ungekocht.	28. 10. Cholerabac. 1 Oese.	29. 10. flüssig.	28. 10 Abds. 9$^1/_2$. Von der flüssigen Milch eine Agarcultur angelegt. Dieselbe gut bewachsen. Von dieser Cultur M. 99. 29. 10. 0,8 ccm Aufschwemmung. Stirbt in der Nacht. Obduction typisch.

1) Anmerkung bei der Correctur: In einer soeben erschienenen Arbeit zeigt Hesse, dass frische nicht sterilisirte Kuhmilch bactericide auf Cholerabacillen einwirkt. Immerhin ist diese Wirkung nicht so stark, dass nicht auch frische Kuhmilch durch Cholerabacillen nach einiger Zeit coagulirt wurde. Kitasato (Das Verhalten der Cholerabacterien in der Milch. Ztschr. f. Hyg. Bd. V. S. 491) hat eine bactericide Wirkung frischer Kuhmilch nicht constatirt.



	Beimpft mit	Erfolg	Bemerkungen.
Dies. Milch II. gekocht.	28. 10. Cholerabac. 1 Oese.	29. 10. geronnen.	28. 10. Abds. 1/29. Von der schon in Gerinnung begriffenen Milch Agarcultur angelegt. Diese 29. 10. reichlich bewachsen. Von der Agarcultur 0,8 ccm Aufschwemmung am 29. 10. M. 100 (400 g) intraperitoneal injicirt. Nachts +. Im Ascites reichlich Kommabacillen.
Milch I. ungekocht 5 ccm	4. 11. Cholerabac. 1 Oese.	5. 11. ungeronnen.	—
Dies. Milch gekocht 5 ccm	4. 11. Cholerabac. 1 Oese.	5. 11. geronnen.	—
Milch I. gekocht.	5. 11. Cholerabac. 1 Oese.	6. 11. geronnen.	—
Dieselbe Milch ungekocht.	5. 12. Cholerabac. 1 Oese.	6. 11. flüssig.	—
Dieselbe gekocht.	5. 11. 1 Oese Bac. Pyocyan.	6. 11. geronnen.	—
Dieselbe ungekocht.	5. 11. Pyocyan.	6. 11. geronnen.	—
Dieselbe gekocht.	5. 11. Dunbar.	6. 11. ungeronnen.	—
Dieselbe ungekocht.	5. 11. Dunbar.	6. 11. ungeronnen.	—
Dieselbe gekocht.	5. 11. Pneumococcus.	6. 11. geronnen.	—
Dieselbe ungekocht.	5. 11. Pneumococcus.	6. 11. geronnen.	—

Die berichteten Versuche, welche mit gleichem Erfolg mehrfach wiederholt wurden, beweisen, dass die Mich choleraimmuner Ziegen von Cholerabacillen nicht zur Gerinnung gebracht wird. Da die Coagulation auf einer durch die Vermehrung der Bacterien erzeugten Säurebildung beruht, so ist zu schliessen, dass in der Antimilch die Vermehrung der Bacillen und dadurch die Säurebildung verhindert wird. Da diese Hinderung nach dem Kochen der Milch wegfällt, so handelt es sich um eine Art vitale, in gewissem Sinne specifische Thätigkeit. Es geht gleichzeitig aus den Versuchen hervor, dass die Antimilch von Pneumococcen und Pyocyaneus zur Gerinnung gebracht, so dass hierin eine Bestätigung des specifischen Characters der Milchbacteridie gelegen zu



sein scheint. Um indessen die bactericide Eigenschaft der Antimilch in nahe Beziehungen zu ihrer antitoxischen Function zu setzen, wäre es nothwendig, das bactericide Vermögen der Ziegenmilch vor der Cholerisirung und das Wachsen der bactericiden Fähigkeit mit wachsendem Antitoxingehalt zu constatiren. Solche Versuche habe ich nicht angestellt, so dass ich diese Thatsachen noch nicht als abgeschlossen bezeichnen möchte.

Immerhin könnte man versucht sein, die Bactericidie der cholerisirten Milch in diagnostischer Hinsicht zu verwerthen, indem man nur diejenigen Kommabacillen als Choleraerreger anerkennt, welche dies charakteristische Verhalten gegenüber der choleraantitoxischen Milch zeigen. Natürlich würden solche Versuche an den zu prüfenden Bacterien die Fähigkeit der Milchcoagulirung an und für sich voraussetzen. Der Dunbar'sche Vibrio, mit dem ich einige Versuche anstellte, besitzt nicht die Fähigkeit, sterilisirte Ziegenmilch zur Gerinnung zu bringen, unterscheidet sich also auch durch diese Eigenschaft in wesentlicher Weise von den echten Choleraerregern.

Die Wachsthumshemmung der Kommabacillen in der cholerisirten Milch möchte ich durch folgende Versuche zahlenmässig belegen.

Es wurde je 1 ccm der Ziegenmilch, in sterilisirtem Reagensglas, theils mit 1 Oese Agarcultur beimpft, theils mit 1 Oese Bouillon, von welcher 2 ccm mit 1 Oese Agarcultur eben beschickt war. Die beimpfte Milch wurde in 37° gestellt und von Zeit zu Zeit 1 Oese aus derselben entnommen und auf Gelatine ausgegossen. Nach 48 Stunden werden die Keime mittelst quadrirter Zähltafel gezählt.

	Controlplatte.	nach 8 Stunden	nach 24 Stund.	nach 48 Stund.
20. 10. Milch I. mit 1 Oese Agarcultur	verflüssigt.	50	flüssig.	—
20. 10. Milch I. 1 Oese Agar auf 2 ccm Bouillon, hiervon 1 Oese auf die Milch.	∞	3	0	—
24. 10. Verdünnte Aufschw. Milch I.	600	30	3	60
Milch I. gekocht 1 Oese Agar	verflüssigt.	verflüssigt.	verflüssigt.	—
Milch I. ungekocht 1 Oese Agar	verflüssigt.	300	4000	—

Die obigen Versuche lehren jedenfalls, dass die Cholerabacillen in der Antimilch sich sehr wenig vermehren. Die Culturen, welche aus



der ungekochten Milch angelegt wurden, wuchsen bedeutend weniger reichlich als die aus der gekochten. Die aus der antitoxischen Milch gezüchteten Cholerabacillen wuchsen aber auf den frischen Nährböden nicht weniger giftig als zuvor.

Die Entwickelungshemmung spricht sich deutlich in den gegebenen Zahlen aus. Es zeigt sich, dass geringe Mengen im Wachsthum gänzlich aufgehalten, aber doch auch nicht abgetödtet werden. Nach gewisser Zeit tritt wieder eine Vermehrung ein. Grossen Bacillenmengen gegenüber ist die hemmende Kraft der Milch weniger gross, nach kurzdauernder Verminderung tritt sehr schnelle Vermehrung der Bacillen ein.

Versuche an Hunden

angestellt unter Mitarbeit des Herrn Dr. N. Lilien.

Die bisher berichteten Versuche haben Gelegenheit gegeben, die Art der durch die Cholerabacillen verursachten Giftwirkung genauer zu studiren und durch die Unterscheidung zweier an derselben betheiligten Factoren namentlich in das Verständniss der Choleraimmunität etwas tiefer einzudringen.

Gleichwohl leiden diese Versuche an dem empfindlichen Mangel, dass niemals in ihnen das Symptomenbild erzeugt wird, welches bei der klinischen Betrachtung der menschlichen Cholera so sehr im Vordergrund steht, Durchfall und Erbrechen. Dieser Mangel, in der Organisation der Versuchsthiere begründet, beweist in keiner Weise, dass nicht die Kommabacillen die einzige Ursache auch dieser „Cholerasymptome" seien. Im ärztlichen Interesse erschien es immerhin wünschenswerth, die Versuche auch an solchen Thieren aufzunehmen, bei denen Erbrechen und Diarrhoen leicht zu erzeugen sind, wie es bekanntlich bei dem Hund der Fall ist. Es war die gegebene Aufgabe, wie an den bisherigen Versuchsthieren, so auch den Hunden durch die verschiedenen Eintrittspforten das Choleragift zuzuführen. Traten hiernach bei Hunden wirkliche Cholerasymptome ein, so versprach die Analyse des erzeugten Symptomencomplexes reichere Früchte als bei den bisherigen Versuchsthieren. Es war zu zeigen, ob Durchfall und Erbrechen durch dieselbe Giftwirkung verursacht wurde, wie die Collapssymptome der Meerschweinchencholera oder ob es sich bei jenen um mehr specifische Wirkungen handelte. Es war die Anschauung zu prüfen, die sich aus der Analyse der intrastomachalen Choleravergiftung des Meerschweinchens ergeben hatte, dass das Darmepithel für das Choleraproteïn undurchgängig und nur durch das Toxin zu passiren sei. Vielleicht war es möglich, festzustellen, weswegen denn nur in einzelnen Fällen eine Choleraerkrankung zu Stande kam, d. h. das Choleraproteïn dennoch das Darmepithel passirte, während in anderen Fällen natürliche Immunität bestand, d. h.



das Choleraproteïn vor der Schleimhaut Halt machte. Auch die bisher ganz räthselhafte Thatsache der durch einmalige Choleraerkrankung erworbenen Immunität konnte vielleicht durch Versuche an Thieren beleuchtet werden, bei denen es gelang, Erkrankungen zu erzeugen, welche der menschlichen Cholera mehr gleichen, als die der Meerschweinchen und Kaninchen. Solche Versuche schienen um so aussichtsvoller, als bereits einige, bisher wenig beachtete Mittheilungen vorlagen, aus denen hervorzugehen schien, dass die Hunde nicht so unempfänglich seien gegen das Choleragift als man gemeinhin annahm.

Bereits im Jahre 1884 berichteten Nicati und Rietsch, neben ganz erfolglosen Versuchen von Einbringung menschlicher Choleradejectionen in den alcalisirten Hundemagen, dass ein Versuchshund unter Choleraerscheinungen zu Grunde gegangen war, nachdem der Ductus choledochus unterbunden und die Infectionsmasse durch Laparotomie in's Duodenum gebracht war.

Dieser Versuch blieb völlig vereinzelt; bei der Schwere des operativen Eingriffs, durch den allein der Erfolg der Infection erzielt war, war der Versuch kaum zu weitgehenden Schlussfolgerungen und Nachahmungen geeignet.

Weit bedeutungsvoller erschien mir die kurze Mittheilung, welche Gamaleia (29) im Jahre 1892 über „die Cholera der Hunde“ machte. Durch intravenöse Injection von Choleraculturen gelang es ihm, Hunde unter stürmischen Choleraerscheinungen, Erbrechen, reiswasserartigen Dejectionen und schliesslichem Collaps zu tödten. Obwohl Gamaleia nichts über die Einführung der Culturen in den Magen berichtet, so kommt doch seinen kurz berichteten Untersuchungen die principielle Bedeutung zu, die grosse Empfänglichkeit des Hundes für das Choleragift nachgewiesen zu haben. Ohne Weiteres erhebt sich danach die Frage: Wenn der Hund von der Blutbahn aus so leicht der Choleravergiftung erliegt, was schützt ihn vor der Vergiftung vom Darm aus?

Hier setzen die Untersuchungen ein, welche ich im Wintersemester 1893/94 an 35 Hunden vorgenommen habe und die ich im Folgenden ausführlich berichte.

Herrn Dr. N. Lilien sage ich auch an dieser Stelle für die rastlose und werthvolle Mitwirkung, durch die allein die Durcharbeitung der mühevollen Versuchsreihen ermöglicht war, meinen besten Dank.

Die Hunde wurden in einem von den Krankenräumen ziemlich weit entfernten, zu ebener Erde befindlichen Stallraum in Käfigen gehalten. Während der Dauer des Vergiftungsversuches befand sich das Thier in einem rechteckigen Kasten von starkem Eisenblech von 1,5 m Länge, 0,5 m Breite und 0,6 m Tiefe. In diesem Kasten konnten alle Dejectionen gesammelt und auf's Sorgfältigste desinficirt werden, so dass jede Verschleppungsgefahr absolut ausgeschlossen war. Die Choleracultur,



welche in diesen Versuchen ausschliesslich zur Anwendung gelangte, war mir am 4. September durch Herrn Prof. Renvers überlassen worden. Die Agaraufschwemmung tödtete Meerschweinchen im Verhältniss 0,1:100. Es wurde als intraperitoneale Injectionsdosis in allen Versuchen 0,2:100 der Aufschwemmung angewandt.

In den Versuchen über Bactericidie wurde eine Oese der Agarcultur auf 1 ccm Blutserum übertragen (bezw. erst auf 2 ccm Bouillon und von dieser auf das Serum) und von dem beeimpften, auf 37° gehaltenen Serum in gewissen Zwischenräumen je 1 Oese auf Gelatineplatten übertragen.

1. Versuch.

Hund I. Kräftiger Wolfspitz. Gewicht 15 kg. Letzte Nahrung am Abend des 6. September 1893.

Am 7. September 0,045 Morphium, danach Aderlass von 60 ccm Blut.

Am 8. September Vorm. 10 Uhr werden etwa 300 ccm Wasser in den Magen eingegossen und wieder ausgehebert. Danach 100 ccm 5 proc. Na_2CO_3-Lösung eingegossen und unmittelbar danach 50 ccm einer Cholera-Bouilloncultur, welche am Abend des 7. September aus dem Ascites eines an Cholera verstorbenen Meerschweinchen angelegt war. 15 Minuten nach der Eingiessung der Bouillon schleimiges weissliches Erbrechen, etwa 20 ccm, darin reichlich mikroskopisch Kommabacillen. Der Hund scheint wohl. 1 Uhr Nachm. etwa 50 ccm gelblichen Schleim erbrochen; mikroskopisch sehr reichlich Kommaformen, doch auch viel Kokken und plumpe Stäbchen darin. Hund zittert oft. $^3/_4$2 ein gelblicher diarrhoischer Stuhl von fäcalem Geruch, etwa 50 ccm. Darin vielerlei verschiedene Bacterien. 2 Platten davon angelegt bringen keine Choleracolonien zur Entwicklung. 2$^1/_4$ reichlicher gelblicher Durchfall, der mikroskopisch dasselbe Bild bietet, wie der vorige. Es werden keine Platten angelegt. Der Hund sieht sehr krank aus, winselt, zittert.

Die Beobachtung wird bis $^3/_4$4 unterbrochen.

Um $^3/_4$4 Nachm. liegt der Hund am Boden des Käfigs, auf der Seite, mit beschleunigter flacher Athmung, heiser winselnd. Oft wird der ganze Körper von krampfhaftem Zucken geschüttelt. Der Boden des Käfigs ist überschwemmt von graulich-weisslicher schleimiger Flüssigkeit, in der vereinzelte gelbe fäcesartige diarrhoische Brocken verstreut sind. Der ganze Raum ist von einem exquisiten Spermageruch erfüllt, welcher von dieser rein schleimartigen Flüssigkeit ausgeht. Der Hund wird auf eine trockene Unterlage gelegt; er entleert unter unserer Beobachtung per anum mehrfach 10—20 ccm graulichen Schleims. Mikroskopische Trockenpräparate dieser schleimigen Dejectionen enthalten neben verschiedenen Formen von Kokken und Bacillen, deutlich gekrümmte Stäbchen und auch Spirillen. Hiervon angelegte Gelatineplatten weisen nach 2 Tagen sehr reichliche Choleracolonien auf.

Der Hund liegt ganz schwach auf der Seite; Temperatur 4$^1/_2$ Nachm. 34,8. Die Zuckungen wiederholen sich öfters. Um 5$^1/_2$ Nachm. Exitus. Die unmittelbar nach dem Exitus vorgenommene Obduction ergab Folgendes:

Bei der Eröffnung der Peritonealhöhle zeigt sich das Peritoneum glatt, spiegelnd, ohne entzündliche Veränderung. Kein Exsudat. Die Serosa der Därme von normaler Farbe, nicht besonders injicirt. Die Därme von reichlicher Flüssigkeit schwappend gefüllt.

Die Schleimhaut des Magens intensiv geröthet, der Inhalt des Magens ist blutiger Schleim. Der obere Theil des Dünndarms (etwa das obere Viertel) stark geröthet, mit gelbem schleimig-eitrigem Inhalt gefüllt. Die übrigen $^3/_4$ des Dünn-



darms anscheinend unverändert, nicht besonders geröthet. Der ganze Inhalt des Darms ist grauer reiswasserartiger Schleim. Nirgends etwas von fäcalem Inhalt. Der Geruch des Darminhalts ausgesprochen spermaartig.

Es werden mikroskopische Präparate angefertigt vom Mageninhalt und vom Dünndarmschleim. Beide zeigen in gleicher Weise viel Vibrionen neben unzähligen anderen Formen. Plattenculturen vom Darmschleim des oberen und des unteren Dünndarms lassen sehr viel Trichtercolonien entstehen. Daneben drei verschiedene nicht verflüssigende Colonien.

Von dem Herzblut angelegte Platten bleiben steril. Das Herzblut wird spectroskopisch untersucht, es zeigt sich nur der Streifen des Oxyhämoglobins.

Von dem post mortem entnommenen Blut wird Serum durch Abstehen gewonnen; je 1 ccm dieses Serums wird 3 weissen Mäusen injicirt. Diese bleiben am Leben und zeigen nichts Krankhaftes.

Von dem oberen Theil des Dünndarms werden Schnittserien angefertigt und mit Hämatoxylin, Methylviolet, Triacidmischung gefärbt.

Histologisch zeigt sich als einzige Veränderung vielfältiger Verlust der Epithelschicht, welche nur an wenigen Stellen gut erhalten ist. Entzündliche Veränderungen interstitieller Natur fehlen. In den mit der Dreifarbenmischung behandelten Schnitten zeigt sich bei schwacher Vergrösserung die gesammten Drüsenschicht, leuchtend grün gefärbt. Bei starker Vergrösserung sieht man die Zottenzellkerne intensiv grün, das Protoplasma rosaroth gefärbt. Die Submucosa ist roth gefärbt. Fig. 5, Tafel III zeigt eine Partie eines solchen mit Triacid gefärbten Dünndarmschnitts dieses Hundes; der Epithelsaum des oberen Zottentheils ist gänzlich verloren. Kommabazillen sind in keinem Präparate der Darmschleimhaut nachzuweisen. Die Nieren sind blutreich, makroskopisch ist nichts Besonderes zu bemerken. Auch die mikroskopische Betrachtung lässt nichts Pathologisches erkennen. Insbesondere fehlen Exsudate in den Glomerulis. Gehärtete Präparate färben sich gut, nirgends Coagulationsnecrose.

Das vor dem Versuch entnommene Blut wird zu folgenden Versuchen benutzt:

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serummenge. ccm	Datum der Vergiftung.	Giftmenge.	Erfolg.	Controle.
M. 2 340 g	10. Septbr. Vm. 10	1,0	10. Septbr. Nm. 6½	0,7 ccm Aufschw.	lebt	M. 1 †
M. 4 420 g	11. Septbr. Nm. 1	1,0	11. Septbr. Nm. 7.	0,8 ccm Aufschw.	lebt	M. 6 †
M. 19 510 g	23. Septbr. Nm. 7	0,7	24. Septbr. Nm. 12½	1,0 ccm Aufschw.	lebt	M. 23 †

Prüfung der bactericiden Fähigkeit:

Tag.	Aussaat.	2 Std.	10 Std.	24 Std.
22. Septbr.	∞	7	3	∞
1. October	320	—	750	∞



Resumé.

Ein gesunder Hund von 6 kg hungert 36 Stunden, danach wird ihm 4,5 cg Morphium injicirt und 60 ccm Blut entzogen. Nach Eingiessung einer Alkalimenge, welche den Magen stark alkalisch macht. wird ihm eine grosse Menge frischer virulenter Cholerabouilloncultur in den Magen gegossen. Ein Theil dieser Cultur wird nach 15 Minuten durch Erbrechen entleert. 3 Stunden später nochmaliges starkes Erbrechen und bald darauf, 4 Stunden nach der Vergiftung Beginn reichlicher diarrhoischer Entleerungen, welche anfänglich nach Farbe und Geruch einfachen Diarrhoen gleichen, sehr bald aber wässrig-schleimig werden, gleich Reiswasser und nach Sperma riechen. Während diese Entlerungen sich in stürmischer Weise folgen, wird der Hund kraftlos, sinkt auf die Seite, hat häufig krampfhaftes Zucken, und stirbt $7^1/_2$ Stunden nach der Vergiftung, nachdem die Temperatur schon vorher sehr beträchtlich abgesunken war. In den reiswasser-ähnlichen Dejectionen sind reichlich, doch nicht ausschliesslich Kommabacillen vorhanden.

Die Obduction ergiebt als einzige pathologische Veränderung starke Blutfüllung der Gefässe des Magens und obern Dünndarms, dessen oberste Epithelschicht, wie die mikroskopische Prüfung zeigt, zum Theil verloren ist. Kommabacillen sind im Innern der Schleimhaut nicht nachzuweisen. Die Nieren zeigen keine Veränderungen.

In diesem Versuch ist also durch Zufuhr grosser Mengen von Cholerabacillen ein Krankheitsbild erzeugt worden, welches sich von der beim Menschen vorkommenden Cholera asiatica in nichts unterscheidet. Das Erbrechen, die profusen reiswasserartigen kommabacillenhaltigen Diarrhoen, der Temperatursturz und die hochgradige Schwäche mit den Muskelzuckungen, der schnell eintretende Tod, der Epithelverlust der hyperämischen Dünndarmschleimhaut berechtigen, von wirklicher Cholera dieses Hundes zu sprechen.

Zur Erzeugung dieses Krankheitsbildes war indess eine vorhergehende hochgradige Schwächung des Hundes durch Hunger, Aderlass und Narcoticum nothwendig, sowie die Einführung einer ausserordentlich grossen Culturmenge. Es ist hiernach in diesem Falle wohl kaum von einer Infection, sondern eher von einer Intoxication die Rede. Auch das Fehlen der Kommabacillen im Innern der Schleimhaut scheint hierfür zu sprechen.

Das Blutserum dieses Hundes zeigte vor der Vergiftung schwache antitoxische Eigenschaften, indem es im Verhältniss 0,15:100 Meerschweinchen vor der intraperitonealen Cholera-Intoxication schützte. Es erwies sich sehr wenig bactericide gegenüber Kommabacillen, indem es deren Entwickelung nur auf Stunden aufhielt, ohne sie jedoch abtödten zu können.



2. Versuch.

Hund II. Schwarzer Pudel von $7^1/_2$ kg. Letzte Nahrung 7. September Abends.

8. September Vorm. $11^1/_2$ nach subcutaner Injection von 4,5 cg Morphium Aderlass von 40 ccm Blut. Tags über keine Nahrung.

9. September Vorm. 11 Uhr Eingiessung in den Magen von 100 ccm 5 proc. Na_2CO_3. 15 Minuten danach 10 ccm Bouillon, in welcher der Rasen einer Cholera-Agarcultur aufgeschwemmt ist, welche 18 Stunden in 37° gewachsen ist. Danach noch 90 ccm Wasser eingegossen.

Hund liegt danach traurig Tags über im Käfig, ohne Erbrechen, ganz ohne Stuhlgang. Temp. Nachm. 4 Uhr 38,5.

10. September. Hund bewegt sich umher, macht einen gesunden Eindruck, kein Stuhl.

Am Morgen des 11. findet sich im Käfig ein kleiner wurstförmiger schwarzbrauner Stuhl, ausserdem eine grosse Menge flüssigen Stuhls, und zwar eine gelbe Dejection, etwa 30 ccm, und mehrere grauweisse Flüssigkeitsansammlungen von 15—30 ccm. Der Hund liegt matt auf der Seite, das Fell beschmutzt und nass, erhebt sich aber auf Anrufen. Im Laufe des Vormittags hat er viel Zuckungen, erbricht dreimal grauweissen Schleim, athmet krampfhaft und schwer, scheint im Sterben zu liegen. Temp. 12 Uhr 35,8. Vorgehaltene Suppe und Wasser säuft er nicht. Nachmittags hören die Krämpfe auf, liegt ganz apathisch. Kein Stuhlgang.

12. September. In dem Käfig, der gestern Abend sauber gereinigt war, zwei kleine Plaques grauweissen Schleims. Hund liegt in seitlicher Lage, erhebt sich aber auf Anrufen. Temp. $^3/_4$1 Uhr 38,2 Puls 164. Das in den Anus gesteckte Thermometer von gelblichem Schleim bedeckt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt in demselben viel Kommaformen und auch Spirillen. Gelatineplatte zeigt am nächsten Tage charakteristische Colonien. Durch Katheter 90 ccm Urin gewonnen. Derselbe reagirt sauer, ist sehr trübe. Das Sediment besteht aus granulirten Cylindern und reichlichen Fettkügelchen. Nach Alkalizusatz und Aetherausschüttelung einer Urinportion verschwinden die Kügelchen. Das Filtrat des Urins enthält viel Eiweiss, sehr reichlich Indican. Um $^1/_2$5 Entleerung von ca. 30 bis 40 ccm gelbliche diarrhoische Dejection. Mikroskopisch Kommaformen in derselben. Hund liegt in Zuckungen auf der Seite, verschmäht Suppe, säuft gierig 150 ccm Wasser. Gleich nach dem Saufen 3 maliges Erbrechen. Um $7^1/_2$ Uhr Temp. 38,2, Puls 152.

13. September. Den ganzen Tag liegt der Hund zusammengekauert, zuckt oft. Frisst und säuft nicht. Kein Erbrechen, kein Stuhl. Um 4 Uhr Temp. 36,8 Puls 160. Durch Katheter 80 ccm Urin, getrübt, sauer. Sediment: Cylinder, Fett. Weniger Eiweiss als gestern, starker Gehalt von Indigroth, wenig Indigblau.

14. September. Liegt auf der Seite, aufgerichtet, taumelt er und fällt um. Frisst nicht, säuft öfters vorgehaltenes Wasser, bricht es gleich wieder aus. Kein Urin, kein Stuhl. Oft Zuckungen. Temp. 38,4.

15. September. Keine Veränderung. Grosse Schwäche. Stridoröse Athmung, als wenn die Nase verstopft wäre. Nach jedesmaligem Wassersaufen Erbrechen, welchem Schleim beigemischt ist. In diesem Schleim sehr viel cylindrische Epithelien, viele Kommaformen und Spirillen, daneben reichlich andere Bacterien. Temp. 38,5 Puls 160, unregelmässig. Kein Urin, kein Stuhl.

16. September. Sehr matt, liegt noch seitlich. Trinkt Wasser ohne zu erbrechen. Durch Katheter 30 ccm mit sehr viel Eiweiss, sehr viel Indican, Cylindern. Hund frisst Suppe und Fleisch. Temp. 38,5.

17. September. Hund still, richtet sich selbst auf, säuft Suppe, nach Speck etwas Erbrechen. Nach reichlichem Fleischfressen kein Erbrechen. Kein Stuhl. 2mal Urin je 150 ccm, mässiger Eiweissgehalt.



18. September. Frisst gut. Kein Erbrechen, kein Stuhl. 3 mal ca. 100 ccm Urin. Eiweiss mässig reichlich.

19. September. Hund munter. Reichliche Stuhlentleerung, theils weich dickbreiig-bräunlich, theils normal wurstförmig. Mikroskopisch wimmelt der Stuhl von verschiedenen Formen. Auf 4 Gelatineplatten sind keine charakteristisch verflüssigende Kommaformen zu finden. Hund frisst, säuft, bewegt sich wie vorher.

In der folgenden Zeit erholt sich der Hund vollkommen. Am 14. October werden durch Aderlass 50 ccm Blut entnommen. Am 22. October Morgens wird der Hund gesund gesehen. Mittags 1 Uhr wird er in einer grossen Blutlache todt gefunden. In der aufgerissenen Aderlasswunde steckt ein starker Strohhalm; die Arterie liegt ohne Ligatur klaffend, ein Thrombus liegt in der Wunde. Von dem noch warmen Thier wird Galle steril entnommen und die Organe zerkleinert und mit 50 pCt. Glycerin 24 Stunden extrahirt.

Mit dem Blut dieses Hundes wurden folgende Versuche angestellt:

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serummenge. ccm	Datum der Vergiftung.	Giftmenge. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 3 290 g	10. September Vm. 10	1,0	10. September Nm. 6½	0,6 Aufschwemm.	lebt	M 1 †
M. 5 350 g	11. September Nm. 1½	1,0	11. September Nm. 6¾	0,7 Aufschwemm.	lebt	M. 6 †
M. 9 460 g	16. September Nm. 1	1,0	16. September Nm. 7	1,0 Aufschwemm.	lebt	M. 10 †
M. 14 270 g	21. September	0,5	22. September Vm. 11	0,5 Aufschwemm.	lebt	M. 12 lebt
M. 20 470 g	23. September Nm. 7½	0,5	24. September Nm. 12½	0,95 Aufschwemm.	†	M. 23 †

Der Aderlass vom 14. October wurde zu folgenden Prüfungen verwandt:

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serummenge. ccm	Datum der Vergiftung.	Giftmenge. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 63 650 g	15. October Vm. 11½	0,065	17. October Vm. 11½	1,25	†	M. 66 740 †
M. 69 600 g	19. October Vm. 12	0,12	19. October Nm. 6.	1,2	lebt	} M. 73 530 †
M. 70 750 g	19. October Vm. 12	0,225	19. October Nm. 6	1,5	lebt	}
M. 77 200 g	20. October Vm. 12	0,04	21. October Vm. 11	0,4	lebt	M. 79 650 †

Die bactericide Fähigkeit zeigte sich folgendermassen:

Aussaat	2 Std.	5 Std.	8 Std.	11 Std.	23 Std.
∞	16	25	65	—	∞
120	—	—	—	4000	∞

Nach der Vergiftung:
16. October.
Aussaat ∞ 6 Std. 120
23 Std. ∞

Von dem getödteten Hunde wurden die Organextracte geprüft:

	Aussaat	6 Std.	24 Stunden.
Leberextr. 24. October	∞	600	0 doch viel fremde Keime.
26 October	500	25	0
Milzextract 24. October	∞	∞	∞
26. October	500	14	150
Galle $^2/_3$ verd. 24. October	∞	2000	∞
26. October	350	30	0

Die antitoxische Fähigkeit der Galle und Organextracte ergiebt sich aus folgenden Versuchen:

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serum-menge. ccm	Datum der Vergiftung.	Gift-menge. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 80 340 g	24. October Nm. 5	0,65 Galle	25. October Nm. 6	0,7	lebt	M. 90 400 †
M. 81 460 g	24. October Nm. 5	0,46 Galle	25. October Nm. 6	0,9	lebt	
M. 83 410 g	24. October Nm. 5	0,4 Milzextr.	25. October Nm. 6	0,8	† 26. Oct. Vm. 11	

Resumé.

Ein gesunder Hund hungert 40 Stunden. Während dieser Zeit erhält er 4,5 cg Morphium und eine Blutentziehung von 40 ccm. Nach 40stündigem Hunger werden 50 ccm Sodalösung und unmittelbar danach 100 ccm Bouillon mit dem Inhalt einer Agarcultur von Kommabacillen eingegossen. Nach 36 Stunden treten zuerst gelbliche Diarrhoen, dann kommabacillenhaltige schleimige Entleerungen ein. Diese Dejectionen, reiswasserähnlich, von ausgesprochenem Spermageruch, wiederholen sich in schneller Folge, dreimaliges Erbrechen tritt ein, der Hund liegt in Krämpfen, in äusserster Schwäche auf der Seite, die Temperatur be-



trägt 35,8. Drei Tage befindet sich der Hund in schwerkrankem Zustand, mit mehrfachen schleimigen Diarrhoen, welche regelmässig Kommabacillen enthalten. Der Hund frisst und säuft nicht. Der Urin ist spärlich, dabei reich an Eiweiss, sehr reich an Indican, mit vielen Cylindern im Sediment. Am 4. und 5. Tage besteht völlige Anurie. Der Hund säuft jetzt gierig Wasser, erbricht es aber sofort wieder, in dem erbrochenen Schleim sind Kommabacillen enthalten. Am 6. Tage noch ausserordentliche Schwäche; doch behält der Hund jetzt flüssige und feste Nahrung; er entleert spärliche Urinmengen mit viel Eiweiss und viel Indican. Von diesem Tage tritt langsame Genesung ein. Am 9. Tage wird ein normaler Stuhl ohne Kommabacillen entleert.

Es gleicht dieser Krankheitsverlauf durchaus dem menschlichen Choleraanfall, welcher überstanden wird und dann in das sogen. Choleratyphoid übergeht, welches durch die urämischen Erscheinungen ausgezeichnet ist. Besonders charakteristisch sind neben den kommabacillenhaltigen Diarrhoen und Erbrechen die hochgradige Schwäche und die Schüttelkrämpfe der ganzen Körpermuskulatur, sowie das Versiegen der Diurese bis zur 2tägigen Anurie, sowie der reiche Eiweiss- und Indicangehalt des Urins in der Reconvalescenz.

In diesem Fall hat es sich sicherlich nicht um blosse Vergiftung, sondern um eine wirkliche Infection gehandelt. Denn einmal erfolgten die ersten Krankheitszeichen erst 36 Stunden nach geschehener Einführung der Culturen, zweitens wurde die Menge der eingeführten Cultur (ein Agarrasen) von der in den Dejectionen enthaltenen Vibrionenmenge bedeutend übertroffen.

Das Blutserum dieses Hundes zeigte vor der Erkrankung einen mässig hohen Schutzwerth, indem 0,2 ccm desselben zum Schutz von 100 g Lebendgewicht ausreichten. Die bactericide Kraft war so geringfügig, dass selbst spärlich bemessene Suspensionen von Kommabacillen nicht in demselben abgetödtet wurden; doch trat in den ersten 5 bis 8 Stunden eine Verminderung ein, der erst später die grosse Vermehrung folgte. Auch 3 Wochen nach der Erkrankung war die bactericide Fähigkeit des Blutserums nicht vermehrt; dagegen zeigte sich die antitoxische Wirkung auf das 10fache vermehrt, indem jetzt 0,02 ccm zum Schutz von 100 g Meerschweinchen ausreichte. Der Tod des Thieres erfolgte durch Verbluten 5 Wochen nach überstandener Erkrankung. Die Galle und die Glycerinextracte von Leber und Milz vermochten spärliche Aufschwemmungen abzutödten, reichliche Aufschwemmungen wurden nur in den ersten Stunden vermindert, vermehrten sich aber nach 6 Stunden ungestört. Die Galle zeigte bemerkenswerthe antitoxische Fähigkeit (0,1 : 100), während der Milzextract in diesem Verhältniss versagte.

3. Versuch.

Hund III. Gelber Spitz von 7 kg, nimmt letzte Nahrung 10. September Abends.

11. September Nachm. 6 Uhr Magenausspülung. Das Spülwasser fliesst klar, leicht gelblich gefärbt zurück.

12. September Vorm. 10 Uhr Eingiessung von 100 ccm 5 proc. Na_2CO_3-Lösung, unmittelbar danach der Rasen von einem 24stünd. Agarröhrchen. Cholerabacillen in 10 ccm Bouillon mit 50 ccm Wasserleitungswasser verdünnt. 10 Minuten später reichliches Erbrechen. $^3/_4$11 Uhr Aufschwemmung eines frischen Agarröhrchens in 10 ccm Bouillon mit 75 ccm Wasser eingegossen.

Hund sitzt Tags über zusammengekauert im Käfig, kein Erbrechen, kein Stuhl. Auch seit der Vergiftung kein Urin.

13. September. Hund sieht gesund aus. Hat in der Nacht Urin gelassen, welcher sehr getrübt ist, hellgelb, sauer; kein Eiweiss, Spur Indigblau, stark Indigroth. Im Sediment ganz vereinzelte Cylinder, wenig Fettkügelchen. Tags über kein Erbrechen, kein Stuhl. Urin ca. 100 ccm, ohne Eiweiss. Frisst und säuft wie normales Thier. Temp. 39,6.

14. September. In der Nacht Stuhl: ein Häufchen lehmiger breiiger Dejection und ein kleines gelbgraues Würstchen. Von beiden werden Präparate und je 4 Platten angelegt. Keine Kommabacillen. Temp. 40,1.

15. September. Ganz normales Verhalten. Wurstartiger brauner Stuhl; in Wasser aufgeschwemmt. 4 Platten, keine Kommabacillencolonien. Temp. 38,9.

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serummenge. ccm	Datum der Vergiftung.	Agaraufschwemm. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 27 530 g	29. Sept. Vm. 11	0,5 0,1 : 100	30. September Nm. 2	1,06	lebt	
M. 28 510 g		0,1 0,02 : 100	30. September Nm. 2	1,02	lebt	M. 30 410 †
M. 32 710 g	2. October Vm. 12	0,1 0,015 : 100	3. October Vm. 11	1,4	†	
M. 38 300 g		0,4 Galle 0,12 : 100	7. October Vm. $^1/_2$11	0,6	lebt	
M. 39 275 g	6. October Abds. 7	1,3 Darmschleim ob. Darm	7. October Vm. $^1/_2$11	0,6	lebt	M. 41 250 †
M. 40 260 g		1,2 Darmschleim unt. Darm	7. October Vm. $^1/_2$11	0,5	lebt	
M. 42 320 g		0,6 Milzextr.		0,6	lebt	
M. 43 230 g	7. October Nm. 6	1,0 Darmextr.	8. October Vm. 12	0,5	lebt	M. 45 270 †
M. 44 250 g		1,0 Extract aus Leber und Niere.		0,5	lebt	



Auch in den folgenden Tagen keine Abnormität.

Am 28. September Aderlass. Am 6. October Hund durch Eröffnung der Carotis entblutet, Galle und Darmsaft steril gewonnen und aus den Organen Glycerinextracte gefertigt.

	Aussaat.				
Blutserum 29. September . .	∞	4 Std. 0	8 Std. 50	15 Std. ∞	24 Std. ∞
Blutserum 4. October . . .	150	$5^1/_2$ Std. 0	10 Std. 0	23 Std. 0	
Darmsaft 6. October, verdünnt mit NaCl	90	8 Std. ∞	19 Std. ∞	26 Std. ∞	
Galle 6. October	100	8½ St. 6000	19 Std. ∞	26 Std. ∞	
Darmschleim 6. October . .	500	8 Std. ∞	19 Std. ∞	26 Std. ∞	
	40	∞	∞	∞	
Blutserum 7. October . . .	∞		24 Std. 0	36 Std. 0	
Milzextract 8. October . . .	300	12 Std. 0	23 Std. 0		
Darmextract 8. October . .	85	0	0		
Leber-, Nieren- Extract 8. October .	50	12 Std. 2	23 Std. 0		

Resumé.

Ein Hund erhält nach 36stündigem Hungern in den rein gewaschenen Magen reichliche Mengen Sodalösung, danach dieselbe Cholerabacillenmenge, durch welche Hund II. schwer erkrankt ist. Hund III. bleibt völlig gesund, ohne Erbrechen und Diarrhoen, und in dem ganz normalen Stuhl sind keine Kommabacillen nachzuweisen. Die einzig anomale Erscheinung ist das Steigen der Körpertemperatur am Tage nach der Vergiftung auf 39,8, am zweiten Tag auf 40,1. Am nächsten Tage ist die Temperatur wieder zur Norm zurückgekehrt.

Die bactericide Kraft des Blutserums ist 14 Tage nach der Vergiftung mässig, 3 Wochen nach der Vergiftung bedeutend gewachsen, so dass selbst reichliche Aufschwemmungen zur Abtödtung gelangen. In dieser Zeit sind Darmsaft, Darmschleim und Galle ohne irgend welche bactericide Fähigkeit, während Glycerinextract von Milz, Leber, Niere, Darm geringere Bacterienmengen in wenig Stunden abtödtet.

Die antitoxische Fähigkeit des Blutserums ist 14 Tage nach der Vergiftung 0,02 : 100, also mindestens fünfmal stärker als bei normalen Hunden, auch durch Galle und Organextracte wird ein gewisser Impfschutz erzielt.

4. Versuch.

Hund IV. Dachshund von 6 kg, frisst am 11. September früh Reissuppe. Abends Magenausspülung bis zur Klarheit.

12. September. Vollkommener Hunger.

13. September Vorm. 11 Uhr. Durch die Magensonde 100 ccm 2 proc. Na_2CO_3 und 50 ccm 17 stünd. Bouilloncultur von Cholerabacillen. Vor der Injection 200 ccm

Urin hellgelb, getrübt, ohne Eiweiss mit wenig Indigblau und sehr wenig Indigroth. Im Sediment Fettkügelchen. $11^1/_2$ Uhr Erbrechen von etwa 100 ccm gelblichen Schleims, in dem massenhaft Kommabacillen. $^3/_4 1$ Uhr Eingiessung von 50 ccm Na_2CO_3 und 25 ccm Bouilloncultur. $3^3/_4$ Uhr. Hund liegt laut winselnd, schwer athmend, zuckend auf der Seite, Temp. 34,7, im Käfig befinden sich drei getrennte gelbliche, wässrige Dejectionen von ausserordentlichem Spermageruch. In diesen Diarrhoen mikroskopisch und durch Plattencultur neben zahlreichen anderen Bacterien auch Cholerabacillen. 4 Uhr Nachm. Exitus.

Obduction am 14. September. Magen und Darmserosa von rosiger Farbe, stark injicirt. Magenschleimhaut stark geröthet, im Magen noch wenig Bouillon enthalten, mit Schleim gemischt. Dünndarm stark geröthet, in seiner ganzen Länge mit grauweissem flüssigem, zum Theil eiterähnlichem Schleim angefüllt. Im Dickdarm ist der schleimige Inhalt mehr gelbgrünlich. Im ganzen Darm keine Fäces. Von dem Inhalt des oberen und unteren Dünndarms, sowie des Dickdarms werden je 4 Platten angelegt. In allen Dünndarmplatten sind sehr reichlich Kommabacillencolonien enthalten, während in den Dickdarmplatten sich Choleracolonien und indifferente Colonien an Zahl etwa gleich sind. Die Harnblase ist stark contrahirt. In der Blase sind ca. 2 ccm trüben Urins enthalten, welcher eine Spur Eiweiss und sehr wenig Indican enthält.

Die mikroskopische Untersuchung des Dünndarms zeigt an vielen Stellen das Schleimhautepithel losgelöst, so dass die Zotten zum Theil unbedeckt sind. Kommabacillen sind in der Schleimhaut selbst nicht zu finden. Die Untersuchung der Niere lässt keine der Veränderungen finden, die für menschliche Choleranieren als charakteristisch beschrieben sind.

Resumé.

Ein kräftiger Hund hungert 36 Stunden und erhält nach ausgiebiger Alkalisirung des Magens 50 ccm 17stündige virulente Cholerabouillon. Als nach $^1/_2$ Stunde der grösste Theil derselben erbrochen wird, erhält der Hund nach weiteren $^3/_4$ Stunden nach nochmaliger Alkalisirung neue 25 ccm Cholerabouillon. 3 Stunden nach dieser Darreichung wird der Hund in schwer krankem Zustand angetroffen, schwer athmend und wimmernd, im Temperaturcollaps. Inzwischen hat er mehrere reiswasserartige Stühle entleert, welche viel Kommabacillen enthalten. $3^1/_4$ Stunden nach der letzten, $4^1/_2$ Stunden nach der ersten Giftdose tritt der Tod ein. Die Obduction zeigt nichts als starke Hyperämie des Darms; in demselben schleimig-eitriger Inhalt, der reichlich Kommabacillen, doch auch viele Darmbacterien enthält. Die Darmschleimhaut hat ihr Epithel theilweise eingebüsst, enthält aber keine Kommabacillen.

Es kann kaum ein Zweifel sein, dass es sich in diesem Falle um eine Vergiftung mit dem präformirt eingeführten Choleragift handelt.

5. Versuch.

Schwarzer Pudel, 7 kg schwer, hungert seit 13. September Abends.

15. September Vorm. 10 Uhr. Per os werden durch die Sonde eingegossen 120 ccm kaltes Leitungswasser, worin 30 ccm frische Bouilloncultur gemischt sind. Nachm. 5 Uhr Temp. 38,7. Hund munter, kein Brechen, kein Durchfall.



16. September. Temp. 38,9. Urin 120 ccm, ohne Eiweiss, wenig Indican. Frisst gut. Abends ein wurstförmiger Stuhl, riecht stark nach Sperma. Im mikroskopischen Präparat sehr verschiedene Bacterienformen, kein sicherer Vibrio. In 4 Platten gehen keine Choleracolonien auf.

17. September. Vollkommen normal. Nachmittag wurstförmiger Stuhl. In Wasser aufgeschlemmt und davon 4 Platten. Keine Kommabacillen. (Der Kothaufschwemmung wird 1 Oese Kommabacillencultur zugesetzt und mit dem Glasstäbchen gut durchgerührt. Hiervon wiederum 4 Platten. In jeder Platte mehrere charakteristische Colonien.)

30. September. Aderlass. Das gewonnene Blut wird zu folgenden Versuchen benutzt:

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serum-menge. ccm	Datum der Vergiftung.	Gift-menge. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 33 390 g	2. October	0,1 0,025 : 100	3. October	0,8	†	M. 35 †
M. 71. 450 g	19. October	0,135 0,03 : 100	19. October	0,9	†	M. 73 †
M. 72 400 g	19. October	0,2 0,05 : 100	19. October	0,8	†	M. 73 †

Die bactericide Fähigkeit wurde in folgenden Versuchen geprüft:

Tag.	Aussaat.	6 Std.	12 Std.	24 Std.
4. October	∞	10	0	0
4. October	110	0	0	0

8. October. Hund hat 24 Stunden gehungert. Vorm. 11 Uhr 50 ccm Cholerabouillon, danach 50 ccm destillirtes Wasser durch die Sonde in den Magen gegossen.

9. October. } Hund völlig normal, gar kein Stuhl.
10. „ }

11. October. Harter, schwärzlicher Stuhl. Mit Wasser aufgeschlemmt. 2 Platten. Keine Choleracolonien.

15. October. Durch die Sonde eingegossen: 100 ccm 2 proc. Sodalösung, 50 ccm 3 tägiger Cholerabouillon und 50 ccm 8 tägiger Cholerabouillon.

16. October. Harter Stuhl. 6 Platten angelegt. Keine Vibrionen.

19. October. 100 ccm Sodalösung, 50 ccm 3 tägiger Bouilloncultur mit der Aufschwemmung von einer 17 stünd. Agarcultur.

23. October. 100 ccm Sodalösung und 50 ccm 2 tägiger Bouilloncultur.

3. November. Aderlass. Mit dem gewonnenen Blut werden folgende Versuche angestellt:



Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serum-menge. ccm	Datum der Vergiftung.	Gift-menge. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 115 425 g	4. Novbr. Vm.	0,09 0,02 : 100	4. November Vm.	0,8	lebt	M. 122 †
M. 117 520 g		0,05 0,01 : 100	4. November Vm.	1,04	lebt	
M. 123 340 g	5. Novbr. Vm.	0,034 0,01 : 100	5. November Vm.	0,68	lebt	M. 128 †
M. 124 340 g		0,017 0,005 : 100	5. November Vm.	0,68	lebt	
M. 129 530 g	7. November	0,0053 0,001 : 100	8. November Vm.	1,0	lebt	M. 133 †

12. November. Durch die Sonde 50 ccm Sodalösung und 100 ccm 24 stünd. Cholerabouillon.

19. November. Ebenso 50 ccm Sodalösung und 100 ccm virul. Cultur.

26. November. Desgleichen.

9. December. Desgleichen.

20. Februar 1894. Durch die Sonde 100 ccm 25 proc. Alkohols.

21. Februar. 150 ccm 25 proc. Alkohol.

23. „ 100 „ „ „

25. „ 100 „ „ „

27. „ 150 „ „ „

28. „ 150 „ „ „

Bald nach der Alkoholeingiessung ward der Hund jedesmal taumlig, und versank dann in tiefen Schlaf. Erst am andern Tag war er erholt und frass wieder.

3. März Nachm. 5 Uhr. 100 ccm Sodalösung und 10 ccm 24 stündige Cholerabouilloncultur per os.

4. März. Hund völlig normal.

5. März. Harter Stuhl; wird mit Wasser verrührt und hiervon theils Peptonbouillon, theils Gelatineplatten beimpft. Keine Kommabacillen erhalten.

Resumé.

Ein kräftiger Hund erhält nach 36stündigem Hungern 30 ccm virulenter Bouilloncultur ohne vorherige Alkalisirung. Der Hund bleibt danach in unveränderter Gesundheit. Die Bacillen werden in den normalen Stühlen nicht wiedergefunden. 14 Tage nach der Vergiftung zeigt sich das Blutserum in der Dose von 0,05 auf 100 nicht wirksam. Die bactericide Fähigkeit ist dagegen eine ausserordentlich grosse, so dass selbst reichliche Aufschwemmung von Cholerabacillen von 1 ccm Serum abgetödtet wird.

Derselbe Hund erhält nunmehr in 4—8tägigen Zwischenräumen 4 neue Cholerabouilloneingiessungen, jedesmal 50 ccm, nach vorhergehender Alkalisirung des Magens. Niemals erfolgt irgend eine Krank-

heitsäusserung, die Vibrionen lassen sich niemals in den Dejectionen wiederfinden. 11 Tage nach der Vergiftung wird von neuem Blut entnommen. Nunmehr zeigte sich das Blutserum in einer Dose von 1 mg auf 100 Körpergewicht zum Impfschutz wirksam.

Hiernach wird die Gifteingabe nach vorheriger Alkalisirung in 8tägigen Zwischenräumen wiederholt und 10 Wochen nach der letzten Gabe der Hund mit Alkohol für eine neue Vergiftung vorbereitet. Er erhält in 9 Tagen 6mal je 25 bezw. 36 g absoluten Alkohol mit dem 3fachen Volum destillirten Wassers gemischt in den Magen gegossen. 4 Tage nach der letzten Dose wird eine Vergiftung mittelst 10 ccm virulenter Cholerabouillon nach Sodaeingiessung versucht — ohne jedes Resultat. Der Hund bleibt ganz gesund. Die Kommabacillen erscheinen nicht in den Dejectionen.

6. Versuch.

Weisser Pudel, 9 kg schwer, hungert vom 16. September Mittags. Nachm. 1/2 6 Aderlass nach 5 cg Morphium.

17. September. Hunger.

18. September Mittags 1/2 1 Uhr. 100 ccm Sodalösung und 60 ccm Aufschwemmung von 18stündiger Agarcultur des von Dunbar in der Elbe und Spree gefundenen cholerabacillenartigen Vibrio. 10 Minuten nach der Eingiessung etwa 150 ccm Erbrechen.

19. September. Kein Zeichen einer Erkrankung. Kein Stuhl.

20. September Vorm. 10 1/2 Uhr. 100 ccm Sodalösung und 50 ccm 36 stündige Bouilloncultur von Dunbar's Vibrio. 15 Minuten später ca. 100 ccm Erbrechen.

21. September. Fester Stuhl. 5 Platten. Ganz ohne Vibrionencolonien.

8. October. Aderlass.

Folgende Tabelle zeigt die mit dem Blut angestellten Versuche. A bedeutet das Blutserum vom 16. September; B vom 8. October.

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serum-menge. ccm	Datum der Vergiftung.	Gift-menge. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 15 305 g	21. September	0,5 A 0,17 : 100	22. September	0,6	lebt	M. 12 lebt
M. 21 220 g	23. September	0,3 A 0,15 : 100	24. September	0,45	†	M. 23 †
M. 50 200 g	9. October	0,1 B 0,05 : 100	10. October	0,4	†	M. 54 lebt
M. 51 200 g	9. October	0,4 B 0,02 : 100	10. October	0,4	†	
M. 59 200 g	12. October	0,2 B 0,1 : 100	13. October	0,4	†	M. 60 †
M. 64 650 g	15. October	1,3 B 0,2 : 100	17. October	1,3	†	M. 66 †



	Aussaat.	2 Std.	6 Std.	8 Std.	24 Std.
25. September A	∞	1	0	0	∞
4. October A	220		3	12 Std. 0	0
9. October B	∞		13		∞

Am 23. October Vorm. $10^1/_2$ Uhr. Durch die Sonde: 150 ccm Sodalösung und 50 ccm 48 stündige Bouilloncultur von Cholerabacillen.

24. October. Hund ganz normal. Kein Stuhl. Urin ohne Eiweiss.

25. October. Fester, harter Stuhl. 4 Platten, ohne charakteristische Colonien.

5. November. Eingiessung von 50 ccm Sodalösung und 50 ccm 17 stündige Bouilloncultur.

12. November. Desgleichen 50 ccm 24 stündige Cholerabouillon.

26. November. Aderlass.

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serum-menge. ccm	Datum der Vergiftung.	Gift-menge. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 153 340 g	27. November	0,034 C 0,01 : 100	28. November	0,68	lebt	M. 151 †
M. 154 300 g	27. November	0,06 C 0,02 : 100	28. November	0,6	lebt	M. 151 †

23. Januar 1894 Vorm. 11 Uhr. Intravenöse Injection von 15 ccm 24 stünd. Cholerabouillon. Hund zeigt keine Veränderung seines Benehmens. Nachmittag Temp. 39,5. Mehrfach fester Stuhl, in diesem keine Kommabacillen zu finden.

24. Januar. Kein Stuhl. Normales Fressen und Saufen.

5. Februar. Aderlass. Das gewonnene Serum auf Bactericidie geprüft: Aussaat ∞, nach 24 Stunden ∞.

6. Februar. 0,038 ccm M 174 (380) injicirt.

8. Februar. Diesem Meerschweinchen 0,75 ccm giftige Agaraufschwemmung intraperitoneal injicirt. Ueberlebt, Control M 176 (500) †.

Resumé.

Ein Hund erhält 2mal je 50 ccm frischer Cultur des Dunbarschen Wasservibrio nach vorheriger Alkalisirung in den Magen. Die einzige krankhafte Folgeerscheinung ist alsbaldiges Erbrechen, welches jedesmal den Hauptheil des zugeführten Giftes eliminirt. 14 Tage nach der Vergiftung zeigen sich nicht die Veränderungen des antitoxischen Werthes des Blutserums gegenüber der Choleraintoxication, welche sich nach der Cholerabacillenzufuhr der Hunde charakteristisch erwiesen haben. Danach wird der Hund dem Vergiftungsversuch mit wirklicher



Cholerabouilloncultur unterzogen, erweist sich jedoch gänzlich widerständig. Die Vibrionen sind im Stuhlgang nach der Zufuhr durch den Magen nicht zu finden. Durch diese Giftzufuhr wird die antitoxische Wirksamkeit des Blutserums mindestens verzehnfacht. 10 Wochen nach der der letzten Vergiftung per os werden dem Hund 15 ccm virulenter Cultur intravenös injicirt. Er übersteht diesen Eingriff, welcher für normale Hunde tödtlich ist, ohne Reaction (vergl. Vers. 8, 25). Die bactericide Wirksamkeit des Blutes wird durch diese vielfältigen Vergiftungen nicht erhöht, während die antitoxische Wirksamkeit 0,01 : 100 erreicht.

7. Versuch.

Schwarzer Rattenfänger von 13 kg, hungert seit 16. September Mittags.

17. September Vorm. 11½ Uhr. 0,09 ccm Morphium subcutan. Aderlass von 60 ccm.

18. September Mittags 1 Uhr. Durch die Sonde 120 ccm 5 proc. Na_2CO_3 und 70 ccm 17 stünd. virulenter Bouilloncultur. Tags über kein Erbrechen, kein Durchfall. Abends Temp. 38,6.

19. September. Temp. Mittag 12½ Uhr 38,9. Kein Stuhl. Urin ohne Eiweiss.

20. September Vorm. Dejection theils dickbreiig, theils wurstförmig bräunlichgrünlich. Im mikroskopischen Präparat sehr verschiedene Bacterien, keine Komma oder Spirillen. In 4 Gelatineplatten keine Choleracolonie. In verdünnter Bouillon nach 24 stünd. Wachsthum keine Vibrionen zu finden.

21. September. Hund ganz normal. Fester Stuhl. Mit Wasser aufgeschlemmt. Mikroskopisch, mittels Bouillon und mittels 3 Gelatineplatten keine Cholerabacillen zu finden. Der in Wasser aufgelösten Dejection mehrere Tropfen Cholerabouillon zugesetzt. Nach 6 Stunden mikroskopische Präparate und Gelatineplatten angelegt. Die Deckglaspräparate lassen keine sicheren Vibrionen erkennen. Dagegen gehen auf den Platten massenhaft typische Trichtercolonien auf, die mikroskopisch aus Kommaformen bestehen.

16. October. Zweiter Aderlass.

5. November. Per os Zufuhr von 100 ccm Soda, 50 ccm Cholerabouillon.

12. November. Desgleichen.

19. November. Desgleichen.

22. Januar 1894. Hund wird behufs neuen Aderlasses ätherisirt, stirbt in der Narkose, bevor die Arterie eröffnet ist. Unmittelbar post exitum wird Galle entnommen. Versuche mit dem Blutserum (A vom 17. September; B vom 16. October).

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serummenge. ccm	Datum der Vergiftung.	Agaraufschwemm. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 16 250 g	22. September Vm. 11	0,5 A 0,2 : 180	22. September	0,5	lebt	M. 12 lebt
M. 22 510 g	23. September	0,5 A 0,1 : 100	24. September	1,0	†	M. 23 †



Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serum-menge. ccm	Datum der Vergiftung.	Agaraufschwemm. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 67 400 g	16. October Abds. 7	0,08 B 0,02 : 100	17. October	0,8	lebt	M. 66 †
M. 68 500 g	19. October Vm. 10	0,075 B 0,015 : 100	19. October Nm.	1,0	†	M. 73 †
M. 76 225 g	20. October	0,035 B 0,015 : 100	21. October	0,5	lebt	M. 79 †

Bactericidie:

	Aussaat.	2 Std.	6 Std.	8 Std.	24 Std.
25. September A	320	2	0	0	0
17. October B	∞		0		0
18. October B	∞		0		0

Ueber die Versuche mit der Galle giebt folgende Tabelle Auskunft:

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serum-menge. ccm	Datum der Vergiftung.	Gift-menge. ccm	Erfolg.
M. 170 480 g	23. Januar	0,5 Galle 0,1 : 100	24. Januar	1,0	†
M. 171 430 g	23. Januar	0,043 Galle 0,01 : 100	24. Januar	1,0	†

Bactericidie:

	Aussaat.	24 Std.
24. Januar	∞	∞
24. Januar	350	∞

Resumé.

Einem kräftigen grossen Hunde werden nach energischer Alkalisirung 70 ccm virulenter Agarcultur in den Magen gegossen, ohne dass auch nur das geringste Krankheitszeichen danach sich zeigt. Der Stuhlgang danach ist fest und enthält keine Cholerabacillen.

Während vor der Vibrionenzufuhr der antitoxische Werth des Blutserums 0,2 : 100 ist, beträgt ca. 14 Tage nach derselben 0,02 : 100.



Die bactericide Kraft des Blutserums, welche schon vor der Vergiftung geringen Bacterienmengen gegenüber wirksam war, erweist sich nach überstandener Vergiftung auch grossen Bacterienmengen gegenüber wirksam. Nachdem in der Folge in 8 tägigen Pausen noch 3 Giftzufuhren per os stattgefunden haben, wird 8 Wochen nach der letzten die Galle weder antitoxisch noch bactericide wirksam gefunden.

8. Versuch.

Ein Jagdhund von 7,6 kg. hungert vom 22. September Mittags.

23. September. 0,09 g Morphium. Aderlass von 60 g. Hunger.

24. September. Hunger.

25. September. 200 ccm 2 proc. $NaHCO_3$-Lösung, und unmittelbar darauf 50 ccm 24 stündiger Cholerabouilloncultur, welcher noch der Inhalt von zwei ebenso alten Agarculturen beigemischt ist. Nachm. $^1/_2$5 Uhr eine bräunliche dünnbreiige Dejection von ca. 50 ccm. Von dieser mikroskopische Präparate, Bouillon, 3 Gelatineplatten. Es werden keine Vibrionen nachgewiesen. Temp. 38,5.

26. September. Temp. 38,3. Kein Stuhl.

27. September. Fester Stuhl. 8 Platten. Es ist gar keine Choleracolonie zu finden.

Der Hund, welcher bis Mitte October ganz normal war, bekommt eine besondere oberflächlich ulcerirende Dermatitis, welche mit Haarausfall und allgemeiner Kachexie einhergeht. Wird von Anfang November an mit Einreibung einer Mischung von Styrax und Terpentinöl behandelt und erholt sich allmählich. Ende December ist der Hund nach schwerer Krankheit wieder ganz normal und sehr kräftig.

21. Januar 1894 Abends letzte Nahrung.

22. Januar. In Aethernarkose wird Nachm. 2 Uhr eine intravenöse Injection von 15 ccm 24 stünd. Cholerabouilloncultur vorgenommen. $^1/_2$ Stunde nach Beendigung der Injection Erbrechen von etwa 50 ccm schleimiger, gelblicher Flüssigkeit. Von derselben 4 Platten, keine Choleracolonie. Nachm. 4 Uhr. Hund hat sich von der Narkose erholt, sitzt aufrecht. Temp. 39,6. Nachm. 6 Uhr. Mehrere dünnbreiige gelblich-röthliche Dejectionen, im Ganzen etwa 40 ccm. Von diesen werden im Ganzen 8 Platten angelegt. Ausserdem 2 Peptonwasserkölbchen. Keine Choleracolonie geht auf, auf den Peptonkölbchen kommen keine Vibrionen zur Vermehrung.

23. Januar. Im Käfig, der gestern Abend völlig gereinigt war, mehrere hellroth-schleimige Entleerungen, jede etwa 30 ccm. Der Hund liegt zumeist ganz ruhig; auf Anrufen kann er sich aufrichten und einige Schritte machen. Athmung tief und stöhnend. Frisst nicht, säuft gierig, danach Brechen. Tags über 5 diarrhoische theils gelblich-schleimige, theils hellröthliche Entleerungen von 10—40 ccm. Von der letzten, welche Abends 6 Uhr erfolgt und ca. 10 ccm beträgt, werden 3 Peptonkölbchen beschickt. Es entwickeln sich keine Vibrionen. Mehrfach presst der Hund tropfenweise blutigen Schleim ex ano. Nachm. 6 Uhr. Hund liegt zusammengekauert, macht den Eindruck grosser Schwäche. Zittert oft, kann sich nicht aufrichten, grosse Schwäche besonders der Hinterbeine.

24. Januar liegt der Hund todt im Käfig.

Obduction zeigt Peritoneum blass, Magen und Darm stark contrahirt, von sehr wenig, stellenweis blutigem Schleim erfüllt. Die Schleimhaut geröthet und geschwollen.

Die Nieren vergrössert, von blassbrauner Farbe. Rindensubstanz etwas verbreitert. Der aus der Blase entnommene Urin enthält 1 pCt. Eiweiss und sehr viel Indigblau.



Darmschleim (oberer Dünndarm) mikroskopisch keine Vibrionen. 3 Platten: keine charakteristische Colonien. Aus dem Herzblut 2 Agargläser bestrichen. Dieselben bleiben steril.

Versuche mit dem Blutserum von Hund VIII:

Nummer und Gewicht.	Datum der Vorbehandl.	Serum-menge. ccm	Datum der Vergiftung.	Gift-menge. ccm	Erfolg.	Control-No. und Erfolg.
M. 25 800 g	27. September Nm. 7 U.	1,0 0,12 : 100	28. September	1,6	†	M. 26 †

Bactericidie:

	Aussaat.	3 Std.	6 Std.	8 Std.	24 Std.
26. September	∞	0	0	0	∞

Resumé.

Ein grosser kräftiger Hund hungert 3mal 24 Stunden. Während dieser Zeit werden 60 ccm Blut unter Morphiumnarcose entzogen. Danach werden 50 ccm dichteste Bacillenaufschwemmung nach gründlicher Alkalisirung in den Magen gegossen. Bis auf eine bald erfolgende diarhoische Entleerung ohne Kommabacillen kein Erkrankungssymptom. Der zweitnächste Stuhlgang erfolgt erst 48 Stunden später, ist normal und enthält keine Kommabacillen.

4 Monate nach diesem Versuch werden demselben Hund, der inzwischen eine schwere parasitäre Hautaffection überstanden hat und wieder durchaus kräftig geworden ist, 15 ccm Cholerabouilloncultur intravenös beigebracht. 5 Stunden danach erkrankt der Hund unter Temperatursteigerung mit blutig-schleimigen Diarrhoen, welche sich in der Nacht und am folgenden Tag mehrfach wiederholen. Doch sind die Entleerungen nicht gerade reichlich — im ganzen etwa 150 ccm — so dass der schwere Collaps, in den der Hund verfällt und dem er in der 2. Nacht nach der Vergiftung erliegt, sicher nicht auf den Flüssigkeitsverlust sondern nur auf die Giftwirkung zu beziehen ist.

Die Obduction zeigt eine mässige hämorrhagische Gastroenteritis.

Weder während des Lebens noch post mortem lassen sich im Darminhalt Vibrionen nachweisen. Nach dem Tode ist auch das Blut steril. Es zeigt sich also, dass der Hund gegen die intravenöse Giftzufuhr nicht geschützt war. Hund 6, bei welchem nach einer viel energischeren Vorbehandlung erst 2 Monate verflossen waren, hat dieselbe Vergiftung überstanden.



9. Versuch.

Kräftiger Luxhund von 12 kg, hungert seit 22. September Abends.

24. September. 0,06 Morphium. Aderlass 50 ccm.

25. September Vorm. 11 Uhr. Durch die Sonde Eingiessung von 150 ccm 2 proc. Na_2CO_3-Lösung; danach 50 ccm 24 stünd. Bouilloncultur des Dunbar'schen Wasservibrio, der Bouillon ist der Inhalt eines frischen Agarröhrchens zugemischt. Nachm. 3 Uhr eine gelbbraune, dünnbreiige Dejection, ca. 200 ccm. Hiervon 3 Partikelchen auf 3 Kölbchen Peptonbouillon. Aus dieser werden keine Vibrionen erhalten. 2 Gelatineplatten, mit Schleimflöckchen beschickt, geben keine charakteristischen Colonien.

27. September. Fester Stuhl. In demselben durch 4 Platten keine Vibrionen zu constatiren. Der Hund vollkommen normal.

19. October. Aderlass.

Der Hund stirbt am 26. December, nachdem er ungefähr 14 Tage gehustet hat. Die Obduction ergiebt Bronchopneumonien und eitrige Pleuritis. In den Infiltrationen und im Eiter ein Diplokokkus, der von dem Pneumokokkus durchaus verschieden ist. Agarcultur ziemlich grob, nach Art von Staphylokokkus; wächst in plumpen Säulen auf Gelatine, tödtet Mäuse, für Kaninchen nicht pathogen.

Versuche mit dem Blutserum (A vom 24. September, B vom 19. October).

Nummer und Gewicht.	Tag der Vorbehandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.	Control-No.
M. 24 585 g	27. Sept.	1,0 Serum A 0,2 : 100	28. Sept. 1,2	lebt	26 †
M. 78 200 g	20. Oct.	0,2 Serum B 0,1 : 100	21. Oct. 0,4	†	79 †

Bactericidie.

	Aussaat.	3 Std.	6 Std.	8 Std.	24 Std.
26. Sept. A	∞	0	0	0	∞
20. Oct. B	∞	—	500	—	∞

Resumé.

Ein kräftiger Hund reagirt nach 60stündigem Hunger auf die Einführung von 50 ccm dichtgemischter Cultur von Dunbar'schen Wasservibrionen in den alkalisirten Magen nur mit einer diarrhoischen Entleerung. Die Vibrionen erscheinen nicht wieder in den Dejectionen. Die antitoxische Wirkung des Blutserum gegenüber Koch'schen Bacillen wird durch die Vergiftung nicht erhöht.



10. Versuch.

Junger Dachshund von 4 kg wird am 30. September nach subcutaner Injection von 6 cg Morphium zur Ader gelassen; hungert bis

2. October Vorm. 10½ Uhr. Der Hund erhält eine Aufschwemmung einer Choleraagarcultur in folgender Mischung: 25 ccm alkalisches Peptonwasser, 100 ccm 2 proc. Na_2CO_3-Lösung und 10 ccm Milch. Der Hund säuft das Ganze begierig. 11 Uhr Vorm. schleimiges Erbrechen, ca. 50 ccm, 12¼ Uhr neues Erbrechen, ca. 50 ccm, 1 Uhr Nachm. desgleichen ca. 30 ccm, in jeder Portion durch mikroskopische Präparate Vibrionen nachweisbar. Tags über kein Stuhlgang. Temp. Abends 7 Uhr 38,3.

3. October. Hund normal, frisst und säuft.

4. October. Fester Stuhl; weder mikroskopisch noch durch Platten Kommabacillen zu finden. Vorm. 12 Uhr. Der Hund säuft eine alkalisch ragirende Mischung von Milch und Sodalösung, in welcher 2 Agarröhrchen Cholera aufgeschwemmt sind.

5. October Morgens im Käfig eine gelbbraune, dünnflüssige Dejection. In derselben durch Platten ziemlich reichliche Choleracolonien nachgewiesen. Hund im Uebrigen ganz normal.

6. October. Fester Stuhl. 4 Platten. Keine Choleracolonien.

26. October. Zweiter Aderlass.

7. November Vorm. 11 Uhr. Durch Sonde 50 ccm 2 proc. Na_2CO_3 und 50 ccm 18 stünd. Bouilloncultur von Cholerabacillen eingegossen. Bald danach Erbrechen, etwa 20 ccm. Zwischen 4 und 5 Uhr Abends 3 Entleerungen, im Ganzen 150 bis 200 ccm, dünnflüssig, mit Schleim reichlich vermengt, grauweiss, reiswasserartig. Mikroskopisch Kommabacillen mässig reichlich. 2 Platten enthalten reichlich Choleracolonien. Temp. Abends 6 Uhr 38,1. Hund winselt viel, geht aber im Käfig umher und macht keinen schwerkranken Eindruck.

8. November früh todt gefunden.

Obduction: Das Peritoneum mässig geröthet. Die Schleimhaut des Darms sehr stark geröthet, stellenweis ekchymosirt. Der Inhalt des Darms in seiner ganzen Länge bildet eine zähe, schleimig-eitrige gelbe Flüssigkeit. Mikroskopisch besteht sie aus Leukocyten, sehr viel Bacterien, unter denen mässig viel Kommabacillen zu sehen sind. Aus dem Darminhalt werden Bouillonkolben und 4 Platten angelegt. Es werden mässig reichliche Choleracolonien erhalten. Mikroskopische Besichtigung der Darmschleimhaut zeigt den Epithelsaum an vielen Stellen ganz verloren. Taf. IV, Fig. 9 zeigt bei starker Vergrösserung eine Partie dieses Dünndarms, mit Triacid gefärbt. Kommabacillen sind in den Schnittpräparaten nicht zu finden. Die Nieren sind blutreich, zeigen makroskopisch keine Veränderung und auch die mikroskopische Untersuchung der gehärteten Niere lässt keine der gesuchten Veränderungen erkennen.

Mit dem Blutserum wurden folgende Versuche angestellt:

Nummer und Gewicht.	Tag der Vorbehandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.	Control-No.
M. 34 390 g	2. Oct.	1,0 A 0,25 : 100	3. Oct. 0,8	lebt	35 †
M. 93 350 g	27. Oct.	0,07 B 0,02 : 100	28. Oct. Nm. 0,7	lebt	M. 98 †
M. 94 280 g	28. Oct. Vm. 11	0,028 B 0,01 : 100	28. Oct. Nm. 0,56	lebt	



Nummer und Gewicht.	Tag der Vorbehandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.	Control-No.
M. 102 320 g	29. Oct.	0,015 B 0,005 : 100	2. Novbr. 0,64	†	M. 118 †
M. 114 400 g	4. Novbr. Vm. 10	0,04 B 0,01 : 100	4. Novbr. Nm. 0,8	lebt	M. 122 †
M. 126 280 g	5. Novbr. Vm. 11	0,21 B 0,075 : 100	5. Novbr. Nm. 0,56	lebt	M. 128 †
M. 132 300 g	7. Novbr.	0,0225 B 0,0075 : 100	8. Novbr. 0,6	lebt	M. 133 †

Bactericidie.

	Aussaat.	6 Std.	12 Std.	24 Std.
4. Oct.	∞	10	1	∞
4. Oct.	120	0	0	0
28. Oct. B	∞	0	—	0
6. Novbr.	∞	—	—	800
10fach verdünnt	120	—	—	200

Resumé.

Ein junger Hund säuft nach 2tägigem Hunger 25 ccm Choleracultur in Sodalösung, hat darauf mässiges Erbrechen, aber keine Diarrhoen. Die Vibrionen erscheinen nicht im Stuhlgang wieder. 2 Tage später wird ungefähr dieselbe Bacillenmenge vom Hunde in alkalischer Milch getrunken; es erfolgt eine diarrhoische Entleerung, welche Vibrionen enthält. 14 Tage später zeigt das Blutserum eine solche antitoxische Wirkung, dass 7,5 mg 100 g Meerschwein schützen. Auch die bactericide Wirkung ist der Norm gegenüber vervielfacht.

10 Tage nach dieser Feststellung — 24 Tage nach der letzten Giftzufuhr — erhält der Hund in den alkalisirten Magen 50 ccm Cholerabouillon. Wenige Stunden danach Erbrechen und schleimige reiswasserartige Diarrhoe von etwa 200 ccm mit vielen Vibrionen. In der Nacht ohne neue Entleerung oder Erbrechen Exitus. Der Versuch bietet ein eclatantes Beispiel von einer tödtlichen Vergiftung durch Cholerabacillen, welche in den Darmtractus eingeführt sind. Durchfall und Erbrechen sind vorhanden, doch nicht so heftig, um als Ursache des schnell eintretenden Todes angesehen zu werden. Bemerkenswerth ist, dass die tödtliche Vergiftung einen Hund befällt, welcher 10 Tage vor der Ver-

giftung sehr beträchtliche antitoxische und bactericide Fähigkeiten des Blutserums aufwies. Gegen das Choleraprotein erweist sich die antitoxische Function wirkungslos; die Proteinimmunität hält sich in engen Grenzen.

11. Versuch.

Hund 11, 2—3 Monat alter Mops von 3,5 kg, hungert vom 7. October Mittags.

9. October Vorm. 10 Uhr wird der Hund durch Verbluten aus der A. cruralis getödtet. Unmittelbar nach eingetretenem Exitus wird in aseptischer Weise die Galle entnommen, sowie nach Eröffnung des Darms 1—2 ccm klarer Saft, welcher sich im oberen Theil desselben findet; darauf von der Innenfläche des Darms der zähe Schleim abgeschabt, und aus dem Darm selbst, sowie Leber, Milz und Niere in folgender Weise Extracte bereitet.

Die Organe werden zuerst in kleine Stücke zerschnitten und sofort im Mörser mit kleinsten Glasscherben unter Zusatz von Glycerinlösung zerrieben. Das zerkleinerte Organ blieb 24 Stunden auf Eis und wurde dann colirt bezw. filtrirt. Die Glycerinlösung besteht zu gleichen Theilen aus Glycerin und 0,5 pCt. Carbolsäure.

Folgende Versuche werden angestellt:

Nummer und Gewicht.	Tag der Vorbehandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.	Control-No.
M. 46 500 g	9. Oct. Abds. 7	Galle 1,0 0,2 : 100	10. Oct. 1,0	† 11. Novbr.	
M. 47 260 g	9. Oct. Abds. 7	Darmsaft 0,5 0,2 : 100	10. Oct. 0,5	lebt ?	
M. 48 260 g	9. Oct. Abds. 7	Darmschleim 1,0 oberer Darm	10. Oct. 0,5	lebt ?	M. 54 überlebt
M. 49 330 g	9. Oct. Abds. 7	Darmschleim 1,5 unterer Darm	10. Oct. 0,7	lebt ?	
M. 52 720 g	9. Oct. Abds. 7	Darmextr. (Glycerin) 3,0 0,4 : 100	10. Oct. 1,5	† 11. Oct.	
M. 56 440 g	12. Oct. Abds. 7	Darmextract 2,75 0,5 : 100	13. Oct. 0,9	lebt	
M. 57 200 g	12. Oct. Abds. 7	Milzextract 0,9 0,5 : 100	13. Oct. 0,4	† 14. Oct.	M. 60 †
M. 58 400 g	12. Oct. Abds. 7	Leberextract 2,0 0,5 : 100	13. Oct. 0,8	† 14. Oct.	
M. 65 480 g	16. Oct.	Serum 1,0 0,2 : 100	17. Oct. 1,0	lebt	M. 66 † 18. Oct.



Bactericidie.

	Aussaat.	6 Std.	8 Std.	24 Std.
Galle 9. Oct.	12	—	5000	∞
Darmsaft 9. Oct.	∞	—	∞	∞
Darmschleim oberer Darm 9. Oct.	50	—	∞	∞
Darmschleim unterer Darm 9. Oct.	200	—	∞	∞
Milzextract 10. Oct.	350	7500	—	∞
Darmextract 10. Oct.	350	600	—	reichlich fremde Keime
Leberextract 10. Oct.	350	35	—	reichlich fremde Keime
Blutserum 10. Oct.	200	—	0	0
desgl.	∞	—	0	∞

Resumé.

In diesem Versuch ist ein junger Hund durch Entbluten getödtet, nachdem er zur genügenden Reinigung des Magendarmcanals 48 Stunden gehungert hat.

Das Blutserum zeigte den regelmässigen Immunitätswerth 0,2:100. Die Galle hatte diesen Schutzwerth nicht. Die mit 50proc. Glycerin hergestellten Gewebsauszüge aus Milz und Leber übten keinen Schutzwerth aus in einer Dose von 0,5 : 100. Die Versuche mit dem Darmsaft sind unverwerthbar, weil das Controlthier am Leben blieb.

In Bezug auf bactericide Kraft zeigte das Blutserum das gewöhnliche Verhalten, indem spärliche Aufschwemmung von Bacterien getödtet wurde. Galle, Darmschleim und Milzextract zeigte gar keine bactericide Wirkung, sondern erwiesen sich eher als gute Nährböden. In der Probe mit Leber und Darmextract entwickelten sich reichlich fremde Keime,

12. Versuch.

Hund 12, junger Mops von demselben Wurf wie Hund 11, 3,3 kg, erhält am 9. October 32 ccm Blutserum vom Hund III vom 6. October (Schutzwerth 0,02 : 100) intraperitoneal.

15. October. Intraperitoneale Injection von 20 ccm Blutserum vom Hund II vom 14. October (Schutzwerth 0,02 : 100).

Am 1. November wird der Hund durch Entbluten getödtet, Galle und Darmsaft entnommen, sowie Organextracte nach Art von Hund 11 bereitet.

Nummer und Gewicht.	Tag der Vorbehandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm Agaraufschw.	Erfolg.	Control-No.
M. 106 300 g	2. Novbr. Vorm.	Galle 0,25	2. Novbr. Abds. 0,6	† 3. Novbr.	
M. 107 610 g	do.	Serum 0,12 0,02 : 100	1,2	† 3. Novbr.	M. 113 3. Novbr. †
M. 108 600 g	do.	Serum 0,06 0,01 : 100	1,2	† 3. Novbr.	
M. 109 400 g	do.	Milzextract 0,8 0,2 : 100	1,2	lebt	
M. 110 410 g	do.	Pankreasextr. 0,8 0,2 : 100	0,8	lebt	
M. 111 370 g	do.	Darmextract 0,8 0,2 : 100	0,74	† 3. Novbr.	
M. 112 440 g	do.	Leberextract 0,9 0,2 : 100	0,9	† 3. Novbr.	
M. 116 270 g	4. Novbr. Vorm. 10	Milzextract 0,27 0,1 : 100	4. Novbr. Nm. 7 0,54	† 5. Novbr.	M. 122 5. Novbr. †
M. 118 290 g	4. Novbr.	Pankreasextr. 0,3 0,1 : 100	0,58	† 5. Novbr.	
M. 119 380 g	do.	Serum 0,2 0,05 : 100	0,76	† 5. Novbr.	
M. 120 290 g	do.	Darmextract 1,2	0,58	† 5. Novbr.	
M. 121 380 g	do.	Leberextract 1,5	0,76	† 5. Novbr.	
M. 125 410 g	5. Novbr. Vorm.	Serum 0,41 0,1 : 100	5. Novbr. Nm. 0,82	lebt	M. 128 6. Novbr. †
M. 130 270 g	7. Novbr.	Serum 0,2 0,075 : 100	8. Novbr. 0,44	† 9. Novbr.	M. 133 9. Novbr. †



Bactericidie.

	Aussaat	6 Std.	24 Std.	48 Std.	3 Tage
Serum	∞	—	4	—	0
do.	150	—	0	—	0
Milzextract	∞	—	0	—	—
do.	200	—	0	—	—
Pankreasextract	∞	—	∞	—	—
do.	120	—	∞	—	—
Leberextract	∞	—	∞	—	—
do.	150	—	∞	—	—
Darmextract	∞	—	0	—	—
do.	160	—	0	—	—
Galle	∞	700	∞	∞	—
do.	350	14	2000	∞	—

Resumé.

Dieser Versuch ist angestellt, um zu erweisen, wie sich antitoxische und bactericide Eigenschaften des Blutes und der Gewebe unter dem Einfluss antitoxischer Injectionen ändern.

Als Vergleichsobject dient Hund 11, der von demselben Wurf stammend dasselbe körperliche Verhalten darbot. Hund 11 war ohne jede Vorbehandlung getödtet worden. Hund 12 hatte Injectionen von 52 ccm eines Schutzserums vom Werthe 0,02 : 100 empfangen; es war also eine beträchtliche Vermehrung der antitoxischen Wirksamseit des Blutserums zu erwarten.

In Wirklichkeit zeigte sich die antitoxische Wirkung des Blutserums nicht stärker als 0,1 : 100; sie war also gegenüber dem Vergleichshund höchstens verdoppelt. Vielleicht war die Erhöhung des Schutzwerthes noch geringer, denn der Vergleichshund war auf höheren Schutz als 0,2 : 100 nicht geprüft. Es scheint danach, als ob 14 Tage genügten, um die direct übertragenen Antitoxine aus dem Blutserum wieder verschwinden zu machen; vielleicht gehen die Antitoxine in die Organe über.

Die antitoxische Wirksamkeit des Milzextracts, welche beim Normalhund 0,5 : 100 nicht erreichte, beträgt beim vorbehandelten 0,2 : 100, ohne über diesen Werth zu steigen. In der Wirkung des Leberauszugs

ist durch die Vorbehandlung eine Aenderung nicht zu erkennen; er ist bei den Hunden gleich unwirksam. Dasselbe gilt von dem Darmextract.

Bemerkenswerther ist der Einfluss auf die bacterientödtende Kraft. Während bei dem Normalhund nur das Blutserum mässige Wirksamkeit zeigt, während Galle und Gewebssäfte unwirksam sind, zeigt sich nach der Vorbehandlung das Blutserum um vieles stärker bactericide; auch die Galle lässt einige Wirksamkeit erkennen, indem die unzählig ausgesäten Keime nach 6 Stunden auf 700 reducirt sind, während eine Minderzahl von Keimen der Galle ausgesetzt, in derselben Zeit von 350 auf 14 vermindert werden. Nach 24 Stunden freilich ist von der bactericiden Fähigkeit der Galle nichts mehr zu merken.

Bemerkenswerth ist fernerhin die ausserordentliche Vermehrung der bactericiden Wirkung, welche die Extracte aus Milz und Darmwand durch die Vorbehandlung erfahren haben.

13. Versuch.

Hund 13, weisser Pudel von 9 kg, frass zuletzt 15. October Mittags.

16. October Mittags 12 Uhr Magenspülung, Wasser fliesst leicht getrübt zurück. Hiernach 150 ccm 2 proc. Na_2CO_3-Lösung durch die Magensonde eingegossen, sowie 50 ccm Cholerabouillon vom 13. October, wozu Aufschwemmung von einem Agarröhrchen vom 15. hinzugefügt war. Nach dieser Eingiessung zeigt der Hund heut und die folgenden Tage gar kein krankhaftes Symptom. Die Temperatur beträgt am Abend des 16. 40,2. Der erste Stuhl erfolgt am 18. und ist fest. Auf Vibrionen wird nicht untersucht.

23. October. 100 ccm 2 proc. Na_2CO_3-Lösung, 50 ccm 24 stündige Bouilloncultur. 5. November desgleichen, 12. November desgleichen und

19. November desgleichen. Nach all' diesen Vergiftungen bleibt der Hund normal. Niemals Erbrechen oder Diarrhoe.

23. Januar 1894. Der Hund ist in sehr gutem Ernährungszustand. Vorm. $10^1/_2$ Uhr. Intravenöse Injection von 15 ccm 24 stündiger Cholerabouillon, welche 2 Stunden auf 60° erwärmt war. 1 Uhr Nachm. Erbrechen von Nahrungsresten, ca. 60 ccm. $2^1/_2$ Uhr Nachm. Erbrechen von Speiseresten mit Schleim, 100 ccm. 4 Uhr Nachm. Erbrechen gelbgrünlichen Schleims, ca. 50 ccm, 1 Stuhlgang, braunschwarz, wurstförmig. 7 Uhr Nachm. Diarrhoe, grauweiss, schleimig, ca. 70 ccm. Temp. 40,2. Der Hund macht einen schwerkranken Eindruck.

24. Januar. Hund verbringt den Tag still daliegend. Temp. Vorm. 39,4. Kein Erbrechen, kein Stuhl. Abends 7 Uhr 38,4. Frisst und säuft ohne zu brechen.

25. Januar. Im Käfig feste Fäces. Hund macht einen gesunden Eindruck.

10. März 11 Uhr Vorm. 75 ccm 50 proc. Alkohol durch die Magensonde. Hund zuerst unruhig, verfällt bald in Schlaf. Frisst Tags über nichts.

11. März $^1/_2$1 Uhr Mittags 75 ccm 50 proc. Alkohol. $^3/_4$2 Uhr. Hund liegt im Schlaf: 25 ccm 2 proc. Na_2CO_3, 10 ccm 17 stünd. Agaraufschwemmung von Cholerabacillen. Der Hund ist durch die Eingiessung kaum erwacht und versinkt sofort wieder in Sopor. Temp. Abends 40,1. Kein Erbrechen, keine Dejection.

12. März. Hund sehr matt, liegt im Käfig, erhebt sich auf Anrufen, säuft gierig. Abends 1 fester Stuhl, hiervon Kölbchen und 4 Platten beimpft. Keine Cholerabacillen gefunden.



13. März. 75 ccm 50 proc. Alkohol.

15. März. Hund ziemlich erholt, frisst gut. 1 Uhr Mittags: 25 ccm 2 proc. Na_2CO_3, 30 ccm 30 stünd. Bouilloncultur + 1 Agarröhrchen. Der Hund zeigt gar keine pathologische Veränderung. Temp. Abends 7 Uhr 39,1.

16. März. Im Käfig morgens eine feste Dejection. In Wasser aufgeschlemmt und 8 Platten angelegt. Keine Vibrionen.

Resumé.

Dieser Hund erhält innerhalb 4 Wochen 5mal Zuführung von je 50 ccm giftiger Cholerabouillon in den alkalischen Magen; niemals tritt danach eine Krankhaftigkeit ein. 8 Wochen nach der letzten Giftzufuhr werden dem Hund 15 ccm auf 60° erwärmte Cholerabouillon intravenös injicirt. Dies ist eine Proteinmenge, welche auf diesem Wege beigebracht, gleich schwere Hunde sicher tödtet. Die Wirkung bei diesem Hund, welcher vorbehandelt ist, besteht in kurzdauerndem Erbrechen, mässig starker schleimiger Diarrhoe, Fieber bis 40,2 und grosse Mattigkeit. Doch wird diese Erkrankung schnell überwunden.

Schliesslich wird nach weiteren 8 Wochen der Versuch gemacht, durch sehr grosse Dosen Alkohol den Hund für neue Vergiftung zu prädisponiren. Indessen übersteht er nach Darreichung von 225 g 50proc. Alkohol ohne jede Erscheinung einer Choleravergiftung.

Der Versuch lehrt, dass die Resorption grosser Mengen Choleratoxins durch die Darmschleimhaut — auch ohne jede wahrnehmbare Reaction des Organismus — einen Schutz gegen intravenöse Zufuhr des Choleraproteins verleiht, sofern die Menge des Proteins nicht sehr gross ist.

14. Versuch.

Hund 14, 2720 g, hungert seit 20. October Mittags.

22. October Vorm. 50 ccm 2 proc. Na_2CO_3-Lösung, danach 40 ccm 17 stünd. Bouilloncultur. Hund zeigt keine Zeichen von Krankheit, Abends 40,3.

23. October. Im Käfig wird eine bräunlich-gelbe Dejection von etwa 30 ccm gefunden. Mikroskopisch darin einige zweifelhafte Vibrionen. Von Schleimflöckchen auf 4 Gelatineplatten angelegt. Es erscheinen sichere Choleracolonien unter sehr viel anderen. Auf den 4 Platten im Ganzen 23 sichere Colonien.

24. October. Fester Stuhl. In Wasser aufgeschlemmt. 6 Platten, keine Choleracolonien.

4. November. Aderlass.

5. November. 50 ccm Sodalösung, 50 ccm Cholerabouillon mit Zumischung von 1 Agarröhrchen. Temp. Nachm. 6 Uhr 38,8. Nachm. ein weicher, grünlich-bräunlicher Stuhl, nicht gänzlich diarrhoisch. Hiervon auf Bouillon geimpft und nach 6 Stunden 4 Platten angelegt, auf jeder Platte einige Choleracolonien.

6. November. Hund ganz gesund.

7. November. Fester Stuhl.

Der Hund wird von der Staupe befallen und magert langsam ab. † 29. November.



No.	Tag der Vor-behandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.	Control-No.
M. 127.	5. November Vm.	0,135 Serum 0,05 : 100	5. Novbr. Nm. 0,54	lebt	128 † 6. Novbr.

Resumé.

In diesem Versuch werden einem kleinen jungen Hund nach 24stündigem Hungern und Alkalisirung des Magens 50 ccm Cholera-bouillon in den Magen gebracht. Die einzige Folgeerscheinung ist Temp. von 40,3 und in der darauf folgenden Nacht eine einzige diarrhoische Entleerung, in welcher spärliche Kommabacillen enthalten sind. 14 Tage später wird der Versuch mit demselben Erfolg wiederholt, nur dass diesmal das Fieber fehlt. Das Blutserum zeigte um diese Zeit einen Schutzwerth von 0,05 : 100. Der Hund war eigentlich weiteren Vergiftungen bestimmt, deren Wirkungen auf Blut und Gewebe geprüft werden sollte. Er ging aber vorzeitig an Staupe ein.

15. Versuch.

Hund 15, von demselben Wurf wie Hund 14, 2930 g, wird nach 24 stündigem Hunger durch Entbluten aus der A. cruralis getödtet. Die Galle wird aseptisch entnommen, aus Leber und Milz werden Organextracte bereitet.

Nummer und Gewicht.	Tag der Vor-behandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.	Control-No.
M. 82 420 g	24. Oct. Nm.	Galle 1,0 0,24 : 100	25. Oct. Nm. 0,85	lebt	M. 90 †
M. 85 410 g	do.	Milzextr. 1,4 0,4 : 100	30. Oct. Nm. 0,8	lebt	
M. 86 500 g	do.	Darmextr. 2,0 0,4 : 100	30. Oct. Nm. 1,0	lebt	

Bactericidie.

	Aussaat.	7 Std.	24 Std.
Galle	300	∞	∞
Leberextract . . .	70	600	∞
Milzextract	500	0	0
Darmextract . . .	400	0	0
Milzextract	∞	0	0



Resumé.

Von einem normalen jungen Hund sofort nach dem Tode hergestellte Glycerinauszüge von Milz und Darm sowie die Galle zeigen mässige antitoxische Wirkung. Da diese antitoxische Wirksamkeit bei den ebenfalls nicht behandelten Hunden 11 und 20 vermisst wurde, andererseits die Versuche mit diesen Flüssigkeiten nicht wiederholt werden konnten, so möchte ich auf die einmalige Feststellung keinen Werth legen. Es zeigte sich weiter in diesem Versuche eine sehr beträchtliche Bacterienabtödtung durch Milz- und Darmextract, Leberextract und Galle dagegen erweisen sich auch hier als gute Nährböden.

16. Versuch.

Hund 16, kleine gelbe Dogge, 4200 g, hungert seit 1. November Abends.

3. November Vorm. 10 Uhr. 30 ccm 2 proc. Sodalösung, 100 ccm 24 stünd. Cholerabouillon durch die Sonde in den Magen gegossen. Der Hund benimmt sich danach ganz normal, kein Erbrechen. Nachm. 6 Uhr Temp. 38,5. Nachm. $^1/_2$7 Uhr eine diarrhoische Entleerung von etwa 150 ccm, gelbbräunlich. Mikroskopische Präparate enthalten massenhaft Bacterien, wenig gekrümmte ohne charakteristische Anordnung. In 6 Gelatineplatten werden nach 2 Tagen 33 sichere Choleracolonien gezählt.

4. November. Hund ganz normal, frisst und säuft.

5. November. Fester Stuhl. 4 Platten, keine Choleracolonien.

12. November. Durch die Magensonde 25 ccm 2 proc. Sodalösung, 100 ccm Cholerabouillon. Abends Temp. 38,0.

13. November. Fester Stuhl, weder durch Peptonbouillon, noch durch Gelatineplatten Vibrionen nachweisbar.

19. November. Durch die Magensonde 30 ccm Sodalösung, 30 ccm Cholerabouillon. Danach bleibt der Hund völlig normal.

1. December. Aderlass.

Weitere Versuche werden mit diesem Hund nicht angestellt. Am 21. März wird er durch Verbluten getödtet, Blut und Galle gewonnen und die Darmschleimhaut chemisch verarbeitet.

Nummer und Gewicht.	Tag der Vorbehandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.	Control-No.
M. 162 450 g	2. December	Serum 0,05 0,01 : 100	3. December 0,9	4. Decbr. †	163 †
M. 165 340 g	4. Dec. Vm.	Serum 0,07 0,02 : 100	4. Decbr. Nm. 0,68	lebt	164 †

Bactericidie 3. Decbr.

Aussaat.	7 Std.	24 Std.
∞	0	0
300	0	0



Nummer und Gewicht.	Tag der Vor-behandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.	Control-No.
M. 200 510 g	21. März Abd.	Galle 1,0 0,2 : 100	22. März 1,0	23. März †	M. 197 †
M. 198 500 g	22. März Vm.	Blutserum 0,5 0,1 : 100	27. März 1,0	23. März †	

Bactericidie 21. März.

	Aussaat.	24 Std.
Galle	∞	∞
Galle	800	∞
Blut	200	0
Blut	∞	∞

Resumé.

In diesem Versuch hat die intrastomachale Zufuhr übergrosser Mengen von Cholerabouillon (100 ccm) bei einem kleinen Hunde (4,2 kg) zu einer einzigen dünnen Darmentleerung geführt, in welcher sehr spärlich Cholerabacillen enthalten waren. Der nächste Stuhlgang war fest und vibrionenfrei. Bei einer nach 16 Tagen wiederholten Zufuhr derselben Culturmenge tritt gar keine Diarrhoe ein, es gelangen gar keine Vibrionen an das Ende des Darmcanals.

12 Tage nach der letzten Vergiftung beträgt die antitoxische Wirksamkeit des Blutserums 0,02 : 100, und die bactericide Wirkung des Blutes ist höchst beträchtlich. 3 Monate später ist diese Höhe der antitoxischen und bactericiden Wirksamkeit des Blutes wieder verloren gegangen.

17. Versuch.

Hund 17, braune Bastarddogge, 7,5 kg, hungert seit 5. November Mittags, erhält 6. November Vorm. 10 Uhr durch die Magensonde 30 ccm 2 proc. Sodalösung und 50 ccm 48 stünd. Bouillon, welcher 1 Röhrchen 17 stünd. Agarcultur zugemischt ist. 5 Uhr Nachm. gelbe, dünnflüssige Dejection; im mikroskopischen Präparat mehrere Anhäufungen von Kommabacillen; eine Schleimflocke auf Bouillon, von dieser nach 8 Stunden 4 Platten; 15 sichere Choleracolonien werden gefunden. Temp. Abends 7 Uhr 39,2. Im Uebrigen ist der Hund normal, nächste Stuhlgang 7. November Vorm. fest.

12. November. Nach 36 stünd. Hungern 50 ccm Sodalösung, 24 stünd. Cultur.



13. November. Der Hund ist im Ganzen normal, doch sitzt er oft nieder und bringt unter Pressen wenig Theelöffel blutigen Schleim heraus. Am ganzen Tage etwa 100 ccm. Aus einer Mittags erfolgten Dejection 6 Platten angelegt, auf welcher sich im Ganzen 19 sichere Colonien entwickeln.

14. November. Hund macht einen matten Eindruck. Mehrfach am Tage blutig-schleimige Diarrhoe. Durch Peptonbouillon und Gelatineplatten sind auf 6 Platten 25 Vibrionencolonien nachzuweisen.

15. November und folgende Tage. Hund frisst wenig, magert sichtlich ab, hat täglich 3—4 dünnschleimige Entleerungen. Vibrionen nicht mehr zu finden.

20. November. Urin enthält Eiweiss und viel Indican.

24. November. Exitus.

Obduction zeigt das Peritoneum normal, nicht blutreich. Dünndarm normal; der ganze Dickdarm, besonders der obere Theil desselben, zeigt an einzelnen Stellen Röthungen und Schwellung der Schleimhaut. Nirgends im Darm fäcaler Inhalt, sondern der ganze Tractus erfüllt von dünnflüssigem, eiterartig-gelblichem, zum Theil röthlichem Schleim. Von diesem Schleim werden aus verschiedenen Darmabschnitten Flöckchen übertragen und auf Gelatine übertragen. Aus 3 mal 3 Platten geht nicht eine einzige Choleracolonie auf. Prüfung der Galle auf Bactericidie ergiebt, dass eine reichliche Aufschwemmung ganz unbeeinflusst bleibt.

Resumé.

In diesem Versuch bekommt ein kleiner Hund nach Zufuhr einer grossen Menge Vibrionencultur eine diarrhoische Entleerung ohne weitere Folgen; die Dejection enthält spärliche Kommabacillen. Nach der Wiederhölung der Giftzufuhr erfolgt wiederum eine bacillenhaltige Diarrhoe; aber diesmal schliesst sich ein subacut diarrhoischer Zustand an, während dessen der Hund täglich unter Tenesmus 3—4 spärliche Schleimentleerungen hat, in welchen noch 2 Tage Vibrionen enthalten sind. Bei geringer Nahrungsaufnahme magert der Hund mehr und mehr ab und geht am 12. Tage nach der Vergiftung ein. Die Obduction zeigt keine catarrhalische Veränderung der Dünndarmschleimhaut, dagegen ist der Dickdarm geröthet und geschwollen. Der ganze Darm ist mit schleimigem Inhalt erfüllt. Es ist hier also an die Kommabacillendiarrhoe ein Zustand subacuten Dickdarmkatarrhs angeschlossen, und der Tod ist die Folge von Inanition, welche durch die geringe Nahrungsaufnahme und die Diarrhoen sich schnell entwickelt. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Kommabacillen und tödtlichem Ausgang besteht nicht.

18. Versuch.

Hund 18, erhält nach 24 stündigem Hungern am

10. November Sondeneingiessung von 50 ccm Sodalösung und 50 ccm 18 stünd. Cholerabouilloncultur. In der folgenden Stunde mehrfach halbflüssige, dann vollständig schleimig-wässrige, fast farblose Entleerungen. Kein Erbrechen. Von den wässrig-schleimigen Dejectionen 4 Platten. Auf jeder Platte gehen reichlich Choleracolonien auf. Nach $12^1/_2$ Uhr keine neue Entleerung. Erst um 6 Uhr Nachm. wieder



ein flüssiger grauschleimiger Stuhl, etwa 60 ccm. Auch auf den 4 Platten, welche von diesem Stuhl angelegt werden, gehen sehr reichliche Vibrionen auf. Dabei ist der Hund anscheinend vollkommen munter, säuft Wasser ohne zu brechen, doch frisst er nicht. Temp. 40,1.

Nachdem Abends der Kasten gereinigt ist, werden 11. November früh wieder mehrere wenig gefärbte Dejectionen vorgefunden. Von denselben 4 Platten angelegt, lassen sehr reichliche Choleracolonien aufgehen. Der Hund befindet sich anscheinend wohl, doch hat er an diesem Tage noch 2 gelbliche Diarrhoen. Von nun an wird kein normaler Hundekoth mehr bei ihm beobachtet. Täglich hat er 2—3 diarrhoische Entleerungen, gelblich, von fäcalem Geruch.

Am 19. November werden von einer Dejection 4 Platten angelegt, wobei keine Choleracolonien mehr aufgehen. An diesem Tage beträgt die Abendtemp. 39,9, der Urin enthält etwa $^2/_{10}$ pCt. Eiweiss.

Am 22. November derselbe Eiweissbefund, mässiger Indicangehalt. Nach fortschreitender Abmagerung Exitus 30. November.

Obduction 1. December: Serosa des Darms von normaler Beschaffenheit; die Schleimhaut lässt keine besonderen Veränderungen erkennen; sie ist nicht geschwollen, eher anämisch. Im oberen Theil des Darms grünlich-gelblicher Schleim, der mikroskopisch sehr viel Eiterkörperchen, vielerlei Bacterien, gar keine Kommaformen enthält. Im unteren Theil des Darms consistenterer schleimiger Inhalt von fäculentem Geruch, im Mastdarm halbflüssige Fäces. Auf 6 Platten, welche von verschiedenen Portionen des Darms angelegt werden, gehen keine Vibrionen auf. Die rechte Pleura ist von Eiter erfüllt, welcher Streptokokken enthält. — Prüfung der Galle auf Bactericidie ergiebt, dass in 1 ccm Galle spärliche Aussaat (Controlplatte 150 Keime) sich sehr üppig entwickelt.

Resumé.

In diesem Versuche führte die Zufuhr einer grossen Culturmenge zu heftigen diarrhoischen, wässrigen Entleerungen mit sehr viel Kommabacillen, ohne dass der Allgemeinzustand der Hunde anfangs alterirt erschien. Doch bleiben die Diarrhoen bestehen, wenn sie auch an Zahl geringer werden und eine mehr fäculente Beschaffenheit annehmen. Der Hund geht bei anhaltenden Diarrhoen und sehr geringer Nahrungsaufnahme an Inanition am 20. Tage nach der Giftzufuhr ein. Die Obduction zeigt den Darm normal. Als Todesursache ergiebt sich ein Streptococcenempyem. Auch in diesem Fall besteht also kein Zusammenhang zwischen Kommabacillen und tödtlichem Ausgang. Nur könnte angenommen werden, dass die Widerstandsfähigkeit des Hundes gegen Infectionserreger im allgemeinen durch die überstandene Vergiftung herabgesetzt war.

19. Versuch.

15. November Vorm. 10 Uhr. Hund 19, 11 kg schwerer Fuchshund, erhält nach 24 stündigem Hungern 50 ccm 2 proc. Sodalösung, danach eine Zusammenmischung von je 25 ccm Agaraufschwemmung von Cholerabacillen und 25 ccm eines gewöhnlichen Darmbacteriums, welches aus dem Dickdarm von Hund 10 reingezüchtet ist.



Der Hund bleibt danach in normalem Zustand, ohne Erbrechen, ohne Durchfall. Abends Temp. 38,5. Urin ohne Eiweiss.

16. November. Gar keine pathologische Veränderung. Nahrungsaufnahme normal. Temp. 38,1. Abends 38,3.

17. November. Fester Stuhl. In demselben nach Ausschlemmung in Wasser durch Aussaat auf 4 Platten keine Vibrionen zu finden.

19. Januar 1894. Nach subcutaner Injection von 9 cg Morphium 12 Uhr Mittags intravenöse Injection von 25 ccm 24 stündiger Cholerabouillon, welche 2 Stunden auf 100° erhitzt ist. Der Hund liegt in festem Schlaf. 6 Uhr Nachm. Temp. 35,3, 50 Athemzüge. Entleerung von ca. 20 ccm dünnbreiigen gelben Stuhls. Der Hund liegt regungslos, reagirt nicht auf Anrufen oder Rütteln.

20. Januar früh wird der Hund todt im Käfig gefunden.

Obduction am 20. Januar Mittags: Starke Hyperämie der Serosa. Die Schleimhaut des ganzen Darms stark geschwollen, blutig gefärbt. Der gesammte Darm von blutigem Schleim erfüllt. Die einfache mikroskopische Untersuchung des Schleims zeigt in demselben neben rothen und weissen Blutkörperchen viel Darmepithelien.

Dieser Versuch wurde angestellt, um zu erproben, ob etwa in dem Zusammenwirken von Cholerabacillen mit anderen giftigen Darmbacterien ein die Vergiftung erleichterndes Moment gegeben sei. Es wurde ein Darmbacterium gewählt, von dessen Agaraufschwemmung 0,5 ccm intraperitoneal beigebracht, ein Meerschweinchen tödtete. Die Einverleibung gleich grosser Mengen (je 25 ccm) dieses Bacteriums und der Cholerabacillen in den alkalisirten Magen des Hundes führte zu gar keiner Folgeerscheinung. 9 Wochen nach diesem Vergiftungsversuch wurden dem Hund 25 ccm abgetödteter Choleracultur intravenös injicirt. Wenige Stunden nach dieser Injection stirbt der Hund im Collaps, nachdem er vorher mässiges Erbrechen und Diarrhoe gehabt. Der Flüssigkeitsverlust durch die Entleerung ist höchst geringfügig, so dass der schnelle Tod nur durch directe Proteinvergiftung erklärt werden kann. Bei der Autopsie wird im stark entzündeten Darm reichlich blutiger Schleim gefunden. Der Versuch zeigt, dass die Resorption geringer Toxinmengen nicht ausreicht, die Proteinfestigkeit zu erzeugen, welche grosse Toxinmengen hervorbringen (Vers. 13).

20. Versuch.

19. November. Hund 20, ein kleiner Wachtelhund von 4200 g wird ohne Vorbehandlung durch Verbluten getödtet; seine Galle wird steril entnommen. Die Organe werden im Mörser mit Glasscherben zerkleinert und mit dem doppelten Volum 0,6 proc. Kochsalzlösung im Eisschrank 24 Stunden angestellt, danach durch sterile Leinwand ausgepresst und mehrere Male bis zur fast vollständigen Klarheit filtrirt.

Am 21. November werden folgende Versuche angestellt (Vorbehandlung Vorm. 10 Uhr, Vergiftung mit Agaraufschwemmung Nachm. 6 Uhr).



Nummer und Gewicht.	Art der Vor- behandlung. ccm	Ver- giftung. ccm	Erfolg.
M. 141 370 g	0,37 Serum 0,1 : 100	0,74	22. Novbr. †
M. 142 420 g	0,84 Serum 0,2 : 100	0,84	lebt
M. 143 440 g	1,75 wässriger Darmextract	0,88	22. Novbr. †
M. 144 370 g	1,50 wässriger Milzextract	0,74	22. Novbr. †
M. 145 350 g	1,4 wässriger Pancreasextract	0,7	22. Novbr. †
M. 146 400 g	1,6 wässriger Nierenextract	0,8	22. Novbr. †
M. 147 330 g	1,0 Galle 0,3 : 100	0,66	22. Novbr. †
M. 148 400 g	1,6 wässriger Leberextract	0,8	22. Novbr. †
M. 149 430 g	Control	0,86	22. Novbr. †

Bactericidie.

	Aussaat.	6 Std.	24 Std.
21. Nov. Galle . . .	150 ∞	500 ∞	100 ∞
27. Nov. Galle	800	20	0

Dieser Versuch ist angestellt, um weiteres Material zur Beurtheilung der antitoxischen Fähigkeit der Säfte und Gewebe nicht vorbehandelter Hunde zu gewinnen. Das Blutserum zeigte die oft bewiesene Kraft, Meerschweinchen im Verhältniss von 0,2:100 zu schützen. Dagegen liessen sowohl die Galle als auch die wässrigen Gewebsextracte in der angewendeten Dosis 0,4:100 schützende Einwirkung gänzlich vermissen.

Bemerkenswerth war in diesem als dem einzigen positiven Versuch eine mässige bactericide Wirksamkeit der Galle gegenüber dünnen Suspensionen des Cholerabacillus.



21. Versuch.

Hund 21, struppiger Mops von 7200 g, hungert vom 23. Novbr. und erhält am 24. November Vorm. 11 Uhr durch die Sonde 50 ccm 2 proc. Sodalösung und 50 ccm 48 stünd. Bouillon vom Bacillus prodigiosus. Der Hund ist hiernach völlig normal, frisst und säuft.

25. November. Normaler, fester Stuhl. Hiervon auf 3 Gelatineplatten 12 Prodigiosuskeime erhalten.

26. November. 50 ccm Sodalösung und 30 ccm 24stünd. Bouillon vom Bacillus prodigiosus, der noch die Aufschwemmung einer 48 stünd. Prodigiosus-Agarcultur hinzugefügt ist.

9. December. 50 ccm Sodalösung, 100 ccm 4 tägiger Prodigiosusbouillon.

28. December. 50 ccm Sodalösung, 50 ccm 48 stünd. Prodigiosusbouillon.

15. Januar. Aderlass. (Serum A.)

31. Januar. 5 ccm 24 stünd. Cholerabouillon intravenös injicirt nach subcutaner Injection von 5 cg Morphium. Hund liegt danach in festem Schlaf, ohne Erbrechen nach der intravenösen Injection, ohne Durchfall.

1. Februar. Hund ist noch schläfrig, aber normal. Eine festweiche, ziemlich consistente Dejection. In derselben durch Peptonbouillon keine Vibrionen zu erhalten. Hund frisst und säuft.

3. Februar. Hund völlig normal.

18. Februar. Aderlass. (Serum B.)

20. Februar. 100 ccm Alkohol von 25 pCt. in den Magen gegossen. Stirbt des Nachts.

Obduction zeigt starke Röthung und Schwellung der Magen- und oberen Darmschleimhaut und sehr stark geröthete leicht getrübte Nieren.

Nummer und Gewicht.	Tag der Vorbehandlung.	Injection von Serum. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.
M. 166 420 g	16. Jan.	0,42 A 0,1 : 100	17. Jan. 0,84	18. Jan. †
M. 167 340 g	16. Jan.	0,5 A 0,15 : 100	17. Jan. 0,68	18. Jan. †
M. 177 380 g	20. Febr.	0,38 B 0,1 : 100	21. Febr. 0,8	lebt
M. 178 450 g	20. Febr.	0,05 B 0,01 : 100	21. Febr. 0,9	†
M. 179 300 g	20. Febr.	0,15 0,05 : 100	21. Febr. 0,6	lebt

Dieser Versuch wurde angestellt, um zu erproben, welche Einwirkung die stomachale Einführung eines heterogenen Bacteriums auf die Choleraimmunität habe. 18 Tage nach beendeter Zufuhr von 220 ccm Bouilloncultur des Bacillus prodigiosus zeigte das Blutserum des Hundes keine Erhöhung der antitoxischen Fähigkeit gegenüber den Cholerabacillen.

Derselbe Hund, dessen Blutserum keine specifische Veränderung durch die Assimilation eventueller Prodigiosusstoffwechselproducte erfahren hatte, zeigte 14 Tage nach einer nicht tödtlichen Choleragiftzufuhr eine vervierfachte antitoxische Wirksamkeit des Blutserums gegenüber dem Choleragift. Zu bemerken ist, dass der in den Magen eingeführte Bacillus prodigiosus in den Dejectionen wieder erschien, während nach der intravenösen Kommabacilleneinfuhr in den Dejectionen des Hundes Vibrionen nicht zu finden waren. Dieser Hund starb später an einer übergrossen Alkoholdosis.

22. Versuch.

24. November. Hund 22, 3700 g schwer, erhält nach 24 stündigem Hunger durch die Magensonde 50 ccm Sodalösung und 50 ccm einer Bouillonaufschwemmung von 18 stündiger Agarcultur (5 Gläser verbraucht). Der Hund bleibt danach völlig normal, hat am folgenden Tag u. s. w. festen Stuhl. Die Untersuchung auf Vibrionen wird diesmal unterlassen.

9. December. Eingiessung von 50 ccm Sodalösung und 100 ccm 24 stündiger Cholerabouillon. Nachm. eine gelbgrünliche dünnbreiige Dejection, aus welcher durch Peptonbouillon und 4 Gelatineplatten keine Vibrionen gewonnen werden.

13. Januar wird eine Darmfistel angelegt. An den Folgen der Operation stirbt der Hund.

Der Versuch ist ein neues Beispiel, dass grosse Mengen Choleracultur ohne jede Folgeerscheinung vom Hund vertragen werden; er zeigt, dass es sogar zu Diarrhoen danach kommen kann, ohne dass in denselben Vibrionen enthalten sein müssen. Der Hund war zur Untersuchung des Darmsaftes bestimmt, erlag aber der für Saftgewinnung nothwendigen Operation.

23. Versuch.

Hund 23, brauner Tigerhund, 12,5 kg schwer.

29. November Vorm. 11 Uhr nach 24 stünd. Hunger Magenausspülung und Eingiessung von 100 ccm 2 proc. Sodalösung; um $12^1/_4$ Uhr eine ziemlich reichliche diarrhoische Entleerung. Nachm. 1 Uhr 50 ccm Sodalösung und 100 ccm 17 stünd. Cholerabouilloncultur. Nachm. 7 Uhr eine gelblich-dünnbreiige Entleerung, ca. 50 ccm. Von derselben 4 Platten angelegt. Dieselben enthalten sehr zahlreiche nicht verflüssigende Colonien und im Ganzen 21 Choleracolonien.

30. November. Hund völlig normal, keine Defäcation.

1. December. Fester Stuhl. Aus demselben keine Vibrionen zu erhalten.

12. December. Dem Hund werden durch die Magensonde 150 ccm stark fötiden Sputums von Lungengangrän in den Magen gegossen. Danach kein Erbrechen, kein Durchfall.

13. December Vorm. 11 Uhr. Magenausspülung zeigt den Magen leer. 50 ccm 2 proc. Sodalösung und 100 ccm 18 stünd. Cholerabouilloncultur. Tags über ist der Hund völlig normal.

14. December Morgens im Käfig eine diarrhoische Entleerung von ungefähr 50 ccm vorgefunden. Aus derselben durch Peptonbouillon keine Cholerabacillen zu



gewinnen. Nachm. eine feste normale Dejection. Keine Bacillen durch Peptonbouillon zu gewinnen.

23. Januar 1894 11 Uhr Vorm. Nach 24stündigem Hunger Magenausspülung und danach intravenöse Injection von 15 ccm Bouilloncultur von Bacterium coli, welcher Aufschwemmung von Agarröhrchen hinzugefügt ist. Dies Bacterium coli ist aus dem Darm von Hund 20 gezüchtet und mehrfach auf Meerschweinchen übertragen, welche nach intraperitonealer Injection von 1,0 ccm der Agaraufschwemmung schnell sterben. Aus dem Ascites wurde der Bacillus wieder rein gezüchtet. Zuletzt wurde mit 15 ccm der Bouilloncultur dieses Bacillus Hund 26 (cf. S. 547) getödtet; aus dessen Herzblut stammen die in diesem Fall verwendeten Culturen. 1 $^3/_4$ Stunden nach Vollendung der Injection Erbrechen von etwa 30 ccm schleimiger Flüssigkeit. Nachm. $^1/_2$ 3 Uhr diarrhoische Entleerung, etwa 50 ccm, gelbbreiig. Nachm. $^3/_4$ 4 Uhr desgl., etwa 30 ccm, dünnflüssig, gelblich. 6 Uhr Nachm. Hund säuft gierig, ohne zu erbrechen. Temp. 40,1. 7 Uhr Nachm. Hund frisst gierig und scheint sich normal zu befinden.

24. Januar. Hund normal. Abends feste Dejection.

20. Februar. Durch die Magensonde 100 ccm 25 proc. Alkohol.
21. „ „ „ „ 150 „ „ „
23. „ „ „ „ 100 „ „ „
25. „ „ „ „ 100 „ „ „
27. „ „ „ „ 150 „ „ „
28. „ „ „ „ 150 „ „ „

Nach jeder Alkoholeingiessung wird der Hund taumlig und schläft bald fest ein. Er frisst an dem Tage der Alkoholzufuhr gewöhnlich nichts. Erbrechen und Durchfälle traten bei diesem Hund nicht ein.

3. März Nachm. 5 Uhr. Nach 22 stünd. Hunger Magenausspülung. Eingiessung von 100 ccm 2 proc. Sodalösung und 10 ccm 24 stünd. Cholerabouilloncultur.

4. März. Im Käfig finden sich 2 feste, sowie eine dünnbreiige gelbröthliche Dejection. Von dieser letzteren auf Peptonbouillon überimpft und auf 2 Gelatineplatten. Es lassen sich keine Vibrionen nachweisen.

5. März. Hund ganz normal.

21. März. Hund durch Verbluten getödtet. Blut und Galle aseptisch gewonnen. Die Darmschleimhaut chemisch verarbeitet.

Die Prüfung des Blutserums wurde unterlassen.

Nummer und Gewicht.	Tag der Vorbehandlung.	Art der Vorbehandlung. ccm	Tag und Art der Vergiftung. ccm	Erfolg.
M. 199 500 g	21. März	Galle 0,5	22. März 1,0	23. März †

Bactericidie.

	Aussaat.	24 Std.
Galle	∞ 900	∞ ∞
Blut	∞ 150	∞ 0



Dieser Versuch gliedert sich in 4 einzeln zu betrachtende Abschnitte. Zuerst wird wiederum der Versuch wiederholt, durch Einführung von Choleracultur in den alkalisirten Magen das Bild der Cholera zu erzeugen. Der Erfolg ist der, dass eine geringfügige Diarrhoe mit spärlichen Kommabacillen eintritt, sonst bleibt der Hund ganz gesund. Danach wird versucht, durch Einführung hochgradig reizender Substanzen, den Magendarmcanal in Entzündung zu versetzen und dadurch für die Resorption des Choleragiftes geeigneter zu machen. Zu diesem Zweck werden 150 ccm faulig zersetztes von Lungengangrän stammendes Sputum in den Magen gegossen. Obgleich ein bald danach eintretender Durchfall bezeugt, dass eine Reizung der Darmschleimhaut zu Stande gekommen ist, bleibt doch die 24 Stunden später versuchte Vergiftung mit 100 ccm virulenter Cholerabouilloncultur ganz erfolglos. Eine einzige diarrhoische Entleerung erfolgt, aber Cholerabacillen sind in derselben nicht enthalten.

Durch die Einverleibung so grosser Mengen von Choleracultur hat der Hund gegen das Choleragift einen gewissen Grad von Unempfänglichkeit erreicht, und zwar sowohl gegen das Toxin, wie das Protein. Der 3. Versuchstheil zeigt, dass der Hund auch gegen die Proteinwirkung anderer Bacterien geschützt ist. 6 Wochen nach der letzten Vergiftung übersteht er eine intravenöse Injection eines Darmbacteriums aus der Gattung des Bacterium coli gemacht, in einer Menge, durch welche ein anderer Hund getödtet worden ist. Kurzes Erbrechen, mässige Diarrhoe und geringe Temperatursteigerung sind die einzigen Symptome, mit denen er auf die Proteinzufuhr reagirt.

Im 4. Abschnitt, 4 Wochen später, werden dem Hund grosse Dosen Alkohol in den Magen gebracht, um eventuell auf diese Weise die Widerstandsfähigkeit der Darmschleimhaut herabzusetzen. Trotzdem innerhalb einer Woche nicht weniger als $^3/_4$ l 25 proc. Alkohols eingeführt, bleibt doch der Vergiftungsversuch ganz resultatlos.

6 Wochen nach dieser letzten Giftzufuhr wurde der Hund getödtet. An der Galle, welche allein der Prüfung unterzogen wurde, liessen sich keine irgendwie erhebliche antitoxische Wirkungen nachweisen.

24. Versuch.

7. December. Hund 24, junger Hühnerbastard, 3550 g schwer, nach 24 stünd. Hunger Mageneingiessung von 100 ccm 2 proc. Sodalösung und 100 ccm 18 stünd. Cholerabouilloncultur. Gleich danach der grösste Theil erbrochen.

8. December Vorm. 11 $^1/_2$ Uhr. Mageneingiessung von 50 ccm Sodalösung und 100 ccm 24 stünd. Bouilloncultur, welcher die Aufschwemmung eines Agarröhrchens zugemischt ist. Nachm. 7 Uhr ein fester Stuhl. Mit Wasser aufgeschlemmt und auf Peptonwasser und 4 Gelatineplatten übertragen. Keine Vibrionen nachzuweisen.

9. December. Fester Stuhl. Auf Bouillon und 4 Gelatineplatten gehen keine Kommabacillen auf.

Der Hund erkrankt an der Staupe und geht am 29. December ein.



Der Versuch besagt nur, dass im Verdauungstractus eines jungen, kleinen Hundes, trotz Hunger und Alkalisirung, grosse Mengen giftiger Choleracultur schnell zu Grunde gehen.

25. Versuch.

17. Januar Vorm. 11 Uhr. Hund 25, Dogge von 7560 g, hungert 24 Stunden, erhält nach subcutaner Einspritzung von 5 cg Morphium 15 ccm 24 stünd. Cholerabouilloncultur intravenös injicirt. Nach der Injection liegt der Hund in tiefem Schlaf. Nachm. $6^1/_2$ Uhr. Der Hund entleert ca. 25 ccm dünnflüssigen gelblich-röthlichen Stuhles. Hiervon werden 6 Platten angelegt und 2 Peptonbouillonkölbchen beimpft. Es sind keine Cholerabacillen zu finden. Nachm. 7 Uhr Temp. 37,5. Nachm. $7^1/_2$ Uhr Entleerung von etwa 30 ccm röthlichen Schleims.

18. Januar früh liegt der Hund todt im Käfig.

Obduction 18. Januar. Das Peritoneum stark geröthet. Magen stark aufgebläht. Der gesammte Inhalt des Darms flüssig, von braunrother Farbe. Die ganze Darmschleimhaut hochgradig injicirt mit zahlreichen Ekchymosen. Milz stark vergrössert, Harnblase sehr ausgedehnt, der Urin eiweissfrei. Leber, Nieren, Lungen sehr blutreich. Im Darminhalt durch mikroskopisches Präparat massenhaft Bacterien, keine sicheren Vibrionen nachzuweisen. Aus dem Dünndarminhalt 4 Platten angelegt, es gehen im Ganzen 13 Colonien von Kommabacillen auf. Auch von der Milz werden 2 Platten angelegt, dieselben bleiben steril.

Der Versuch lehrt, dass ein nicht vorbehandelter Hund nach intravenöser Injection genügender Mengen von Cholerabacillen, schnell zu Grunde geht. Von den Krankheitserscheinungen war mässige Diarrhoe und Temperaturherabsetzung zu beobachten. Obwohl das klinische Bild durch den Morphiumsopor complicirt, ist doch zweifellos die Choleravergiftung als Todesurache anzusehen. Bekanntlich ist der Hund höchst resistent gegen Morphium, und eine Darreichung von 5 cg allein vermag einen Hund von 7,5 kg nicht ernstlich zu schädigen. In den während des Lebens entleerten Dejectionen waren Vibrionen nicht zu finden; post mortem waren im Inhalt des hochgradig entzündeten Darms nur sehr spärliche Vibrionen zu finden. Das Blut und die Milz waren steril.

26. Versuch.

19. Januar Vorm. $11^1/_2$ Uhr. Hühnerhund von 9250 g, erhält in Aethernarkose (21 Min.) intravenöse Injection von 15 ccm einer 24 stünd. Bouilloncultur von Bacter. coli. (Dasselbe ist gezüchtet aus dem Darminhalt von Hund 20; 1 ccm der Agaraufschwemmung tödtet ein Meerschweinchen von 500 g. Aus dem Ascites des getödteten Meerschweins gezüchtet, wurde von 8 zu 8 Tagen auf ein neues Meerschwein übertragen.) 1 Stunde nach der Vergiftung Blut aus einer Ohrvene entnommen und auf 2 Agarröhrchen verstrichen. Beide bleiben steril. Ungefähr 3 Stunden nach Beendigung der Narkose erwacht der Hund, regt sich, versucht sich aufzurichten, macht aber schwerkranken Eindruck. Säuft nicht. 5 Uhr Nachm. Temp. 36,8; ca. 50 ccm gelbröthliche Diarrhoe. 6 Uhr Nachm. Hund liegt regungslos; ca. 30 ccm röthliche dünnflüssige Diarrhoe.

20. Januar früh todt gefunden. Im Käfig mehrere kleine Plaques von diarrhoischer, schleimig-blutiger Entleerung.



Obduction 20. Januar. Peritoneum stark geröthet, die Schleimhaut des Darmes stark geschwollen, blutig gefärbt, der Darm enthält durchweg ziemlich dünn-flüssigen, gelbröthlichen, schleimigen Inhalt. Blase stark contrahirt. Nur wenig Cubikcentimeter trüben Urins zu gewinnen, in diesem mikroskopisch rothe und weisse Blutkörperchen, sowie Nierenepithelien.

Der Versuch lehrt, dass bei intravenöser Injection genügender Mengen eines gemeinen Darmbacteriums, aus dem Darm eines gesunden Hundes gezüchtet, schneller Tod unter Vergiftungserscheinungen, Temperatursturz und Diarrhoen eintritt, so dass das Bild von demjenigen, welches durch intravenöse Zufuhr von Cholerabacillen hervorgerufen wird, kaum zu unterscheiden ist.

27. Versuch.

26. Januar 1 Uhr Nachm. Junger Hund von 3500 g, erhält 5 ccm Cholerabouilloncultur intravenös, in Aethernarkose (25 Min.). Nach 2 Stunden ist der Hund von der Narkose ziemlich erholt, macht einen ziemlich normalen Eindruck. Kein Erbrechen, kein Durchfall. 7 Uhr Nachm. Temp. 38,9; säuft und frisst Abends.

27. Januar. Im Käfig ca. 50 ccm dünnbreiiger gelblicher Entleerung. Aus derselben Bouillon und Platten angelegt. Vibrionen werden nicht erhalten.

In der Folge ist der Hund ganz normal.

18. Februar. Aderlass. Mit dem Blutserum folgende Versuche:

Kaninchen 53, 1730 g, erhält 20. Februar 2 ccm Serum, 23. Februar 3,4 ccm Cholera-Agaraufschwemmung. Ueberlebt.

Kaninchen 54, 1840 g, 20. Februar 1,8 ccm Serum, 23. Febr. 3,6 Gift. Ueberlebt.

20. Februar. Per os 100 ccm 25proc. Alkohol.

21. Februar. 150 ccm 25proc. Alkohol.

22. Februar todt gefunden. Obduction: hämorrhagische Nephritis.

Der Versuch lehrt, dass verhältnissmässig geringe Mengen Cholerabouilloncultur (0,15 : 100) bei intravenöser Zufuhr von einem jungen Hunde gut vertragen werden. Geringe Temperaturerhöhung und mässige Diarrhoe sind die einzige sichtbare Folge. Im Stuhlgang sind Vibrionen nicht nachweisbar. Durch diese intravenöse Injection wird eine nicht unwesentliche Vermehrung der immunisirenden Fähigkeit des Blutserums hervorgerufen.

28. Versuch.

26. Januar Nachm. $5^1/_2$ Uhr. Hund von 9,8 kg erhält in Aethernarkose eine intravenöse Injection von 11,5 ccm einer 24 stündigen Cholerabouillon, welche 2 Stunden auf 60° erhitzt ist. Nachm. 7 Uhr Temp. 39,1. In der Nacht mehrere diarrhoische Entleerungen.

27. Januar. Temp. 38,2. Hund ganz normal.

In der Folge erkrankt der Hund an einer Hustenaffection, und geht im März an Kachexie ein. Obduction zeigt Bronchopneumonie und eitrige Pleuritis.

Aus diesem Versuch kann nur ersehen werden, dass erwärmtes Choleragift in geringen Mengen (0,12 : 100) bei intravenöser Zufuhr keine wesentliche Schädigung hervorbringt.



29. Versuch.

Ein Schäferhund von 13,5 kg erhält folgende Eingiessungen durch die Magensonde:

6. Februar Vorm. 12 Uhr: 100 ccm 25proc. Alkohol.
7. „ Nachm. 1 „ 150 „ „ „
8. „ „ 1 „ 150 „ „ „
12. „ „ 1 „ 100 „ „ „

14. Februar Abends 6 Uhr 150 ccm 25proc. Alkohol. Nach jeder Eingiessung geräth der Hund in schwere Trunkenheit und schläft bis zum Morgen des folgenden Tags. Er frisst im Ganzen wenig und hat vom 10. an mehrfach dünnbreiige gelbliche Entleerung.

16. Februar letzte Nahrung Abends 6 Uhr.

17. Februar Mittags 12 Uhr. Magenausspülung. Danach Eingiessung von 50 ccm 2 proc. Sodalösung und $^1/_4$ Stunde später 10 ccm Cholerabouilloncultur. Nachm. $4^1/_4$ Uhr Erbrechen, etwa 40 ccm, schleimig-weisse Flüssigkeit, schwach alkalisch reagirend. Im Trockenpräparat reichlich Kommaformen mit vielen anderen Stäbchenformen. Der Hund macht einen schwerkranken Eindruck, athmet mühsam, zuckt oft zusammen. 6 Uhr Nachm. gelblich-dünnbreiige Diarrhoe, 40 ccm. Temp. 37,4. $7^1/_2$ Uhr eine durchaus reiswasserähnliche Diarrhoe von spermaähnlichem Geruch. Auf 4 Gelatineplatten entwickeln sich reichlich Choleracolonien.

18. Februar wird der Hund todt im Käfig gefunden.

Obduction: Das Peritoneum von rosiger Farbe. Die Darmschleimhaut im ganzen Verlauf stark geröthet und geschwollen. Der Inhalt des Darmes durchweg dünnschleimig, von gelblicher, zum Theil schwach röthlicher Farbe. Mikroskopisch einzelne Leukocyten, viel Darmepithelien. Im Trockenpräparat reiche Kommaformen. In 2 Platten gehen reichlich Choleracolonien auf.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich an vielen Stellen der Epithelsaum der Zotten verschwunden, während er an anderen Stellen sehr gut erhalten ist. Ausserdem besteht eine intensive kleinzellige Wucherung in der Submucosa namentlich um die Gefässe herum. Kommabacillen waren in Darmschnitten nicht nachzuweisen. Taf. IV. Fig. 8 zeigt ein Stück des Dünndarms, Fig. 7 des Dickdarms bei starker Vergrösserung.

In diesem Versuch wurde einem kräftigen Hunde durch fortgesetzte grosse Gaben ein intensiver Magendarmcatarrh bereitet. Die hierauf in den alkalisirten Magen eingegebene verhältnissmässig geringe Menge Cholerabouilloncultur verursachte ein Symptomenbild, welches mit menschlicher Cholera die grösste Aehnlichkeit zeigte, geringes Erbrechen, mässig starke z. Th. reiswasserartige Diarrhoen und ein schnell eintretender allgemeiner Collaps, der 12—16 Stunden nach der Bacillenzuführung den Tod herbeiführte. Es kann kein Zweifel sein, dass in diesem Fall eine wesentliche Vermehrung der eingeführten Culturmenge stattgefunden hat. Denn die früheren Versuche zeigen, dass die Proteinmenge in dem Verhältniss, in welchem sie hier zur Einführung gelangte, 0,07 : 100, durchaus nicht hinreicht, um schwere Vergiftungserscheinungen zu erzeugen. Der Beginn des Intoxicationsvorganges 5 Stunden nach geschehener Infection beweist, dass in dieser Zeit hochgradige Vermehrung der Kommabacillen stattgefunden hat.



Der Darm bot das Bild der Epitheldesquamation, wie es der asiatischen Cholera entspricht, vereint mit submucöser Infiltration, welche durch die Alkoholvergiftung verursacht war.

30.—35. Versuch.

Hund 30, kleiner Jagdhund von 6,4 kg, wird folgendermaassen behandelt:

23.	Februar.	100	ccm	25proc.	Alkohol	durch	die	Magensonde.
25.	„	100	„	„	„	„	„	„
27.	„	150	„	„	„	„	„	„
28.	„	150	„	„	„	„	„	„

Nach jeder Eingiessung zuerst starke Unruhe, dann Sopor. Am anderen Morgen wieder normal. Am 1. März wird der Hund todt gefunden.

Obduction: Ausserordentliche Röthung der Magendarmschleimhaut.

Hund 31, brauner Spitz von 5,3 kg, wird folgendermaassen vorbehandelt:

23.	Februar.	50	ccm	25proc.	Alkohol	durch	die	Magensonde.
25.	„	50	„	„	„	„	„	„
27.	„	100	„	„	„	„	„	„
28.	„	100	„	„	„	„	„	„

Hund erliegt bald nach jeder Eingiessung der Alkoholwirkung, erholt sich aber zum anderen Tage wieder und frisst leidlich.

3. März Nachm. $5^1/_2$ Uhr 100 ccm 2proc. Sodalösung und 6 ccm 24 stündiger Cholerabouilloncultur eingegossen. Unmittelbar nach der Eingiessung der grösste Theil erbrochen.

Der Hund bleibt ganz normal. Der erste Stuhlgang am 5. März, ist fest. Vibrionen sind durch Plattencultur nicht zu finden. — Der Hund wird zu weiteren Versuchen nicht benutzt. 17. März getödtet zur Verarbeitung der Darmschleimhaut.

Hund 32, brauner Teckel von 4,2 kg erhält am

9. März Vorm. 11 Uhr 100 ccm 25proc. Alkohol durch die Magensonde.

10. März. Frisst Vorm. nicht. $^1/_2$1 Uhr 50 ccm 50proc. Alkohol per os. $^1/_4$ Stunde danach reichliches weissliches Schleimerbrechen von alkalischer Reaction. $^1/_4$2 Uhr Nachm. ohne vorherige Sodalösung 15 ccm dichter Aufschwemmung einer 18 stünd. Choleraagarcultur. Hund danach völlig normal. Abends Temp. 38,8.

11. März ein gelbbräunlich-breiiger Stuhl. Durch 4 Gelatineplatten aus demselben keine Vibrionen zu isoliren. Hund fernerhin normal, wird am 26. März getödtet.

Hund 33, kleiner Wachtelhund von 3,4 kg erhält

9. März Nachm. 1 Uhr 100 ccm 25proc. Alkohol.

10. März Nachm. $^1/_2$1 Uhr 60 ccm 50proc. Alkohol. $^3/_4$2 Uhr 50 ccm 2proc. Sodalösung, gleich danach 15 ccm Choleraagaraufschwemmung. War schon vor der Choleraeingiessung somnolent und versinkt danach in Sopor, mit schwächer werdender Athmung.

11. März Vorm. Temp. 37,6, liegt schwer athmend. Exitus Nachm. Von der Vergiftung bis zum Tode ist kein Erbrechen und keine Dejection erfolgt.

Obduction zeigt Magen und Dünndarm stark geröthet, Dünndarm mit gelblichem, zum Theil röthlichem dünnflüssigem Inhalt gefüllt, im Dickdarm dickbreiige Fäces. Aus Dünndarminhalt 4 Platten angelegt, es gehen im Ganzen 37 Choleracolonien auf, unter massenhaft anderen Keimen.

Hund 34, schwarze Hündin von 5,1 kg erhält

9. März Nachm. 1 Uhr 100 ccm 25proc. Alkohol.

10. März Nachm. $^1/_2$1 Uhr 60 ccm 50proc. Alkohol. $^3/_4$2 Uhr 50 ccm Sodalösung, gleich danach 15 ccm Choleraagaraufschwemmung. Hund sinkt bald danach in Sopor, der bis zur Nacht anhält. Kein Erbrechen, keine Dejection.

11. März. Hund hat sich ziemlich erholt. Vorm. eine dünnbreiige Dejection, in der **keine** Kommabacillen nachzuweisen sind.

Weitere Versuche werden nicht angestellt.

Hund 35, 5,6 kg schwer, erhält

9. März Nachm. 1 Uhr 100 ccm 25 proc. Alkohol per os.

10. März Nachm. 1 Uhr 50 ccm Alkohol. $^3/_4$2 Uhr 30 ccm 2 proc. Sodalösung und 10 ccm Choleraagaraufschwemmung. An diesem Tage keine Dejection.

11. März. Hund erholt, Nachm. eine geringfügige dickbreiige Dejection, aus welcher keine Kommabacillen erhalten werden.

12. März. Feste Dejection.

Es findet keine weitere Behandlung statt.

Die 5 letzten Versuche zeigen, dass die Vorbehandlung mit grossen Dosen Alkohol durchaus nicht sicher diejenigen Bedingungen im Darme schafft, unter welchen von den Cholerabacillen eine Infection verursacht wird. In Versuch 30 ist die Alkoholmenge für den kleinen Hund zu gross; sie tödtet ihn unter den Erscheinungen der acuten Alkoholvergiftung.

Im Versuch 31 ist durch die Alkoholvorbehandlung der Magen so reizbar geworden, dass der grösste Theil des eingebrachten Giftes erbrochen wird. Immerhin bleibt übrig, dass durch Erbrechen der Magen niemals ganz entleert wird und dass genug Bacillen im Magen zurückbleiben, um unter günstigen Verhältnissen eine Infection zu bewirken. Diese Verhältnisse sollte der Alkohol schaffen; in diesem Falle hat er es nicht gethan.

In den letzten 3 Versuchen ist der Einwand möglich, dass die Bacillen zu schnell nach dem Alkohol gegeben waren, so dass sie möglichenfalls von dem Alkohol im Magen selbst abgeschwächt und infectionsuntüchtig gemacht wurden. — Die Umstände gestatteten nicht, diese Versuche weiter auszudehnen.

Statistische Uebersicht.

25 malige Einführung der Choleracultur per os:

Gestorben an Choleraasphyxie (No. 1, 4, 10, 29)	4 Fälle	16 pCt.
Schwer erkrankt (subacuter Verlauf) (No. 2)	1 Fall	4 „
Symptomlose Choleradiarrhoen	7 Fälle	28 „
Völlig unbeeinflusst geblieben	13 „	42 „

7 malige Einführung der Choleracultur in die Venen:

Gestorben in Choleraasphyxie (No. 8, 25) .	2 Fälle.
Ueberlebt nach Vorbehandlung (No. 6) . .	1 Fall.
Ueberlebt wegen zu geringer Dose (No. 21, 27)	2 Fälle.

1 malige Tödtung durch Injection gekochter Choleracultur (No. 19).
1 „ „ „ „ von Bacterium coli (No. 26).

Besprechung der Resultate.

I. Die natürliche Immunität der Hunde gegen asiatische Cholera.

An die Spitze der Erörterung stelle ich die von Gamaleia gefundene und von mir bestätigte Thatsache, dass der Hund nach intravenöser Choleragiftzufuhr unter Durchfall und Erbrechen stirbt. Hierzu gesellt sich die weitere Feststellung, dass auch gekochte Choleracultur und Cultur von Bacterium coli, in die Blutbahn gebracht, tödtliche Choleraerscheinungen hervorrufen.

Nach den obigen Erörterungen braucht der Schluss nicht näher begründet zu werden: der Hund ist empfänglich für das Choleraprotein und erliegt grossen Dosen desselben, wenn es direct in seine Blutbahn gebracht wird. Erbrechen und Diarrhoen sind ebenfalls Zeichen der Proteinwirkung.

Neuere Versuche von Denys und Sluyts (La cellule, Bd. X) zeigen, dass Hunde in derselben Weise den Cholerabacillen erliegen, wenn man ihnen grosse Mengen Choleracultur ins Peritoneum oder die Pleura einführt.

Denys und Sluyts unterscheiden 3 Grade der künstlichen Choleraerkrankung bei Hunden, welche vom Peritoneum beziehungsweise der Pleura vergiftet werden. Spritzt man 1—2 ccm Bouilloncultur in die seröse Höhle, so steigt 2—3 Stunden später die Temperatur auf 40—41,2°, das Thier ist krank, hat wenig Erbrechen und einige diarrhöische Stühle, frisst nicht, erholt sich aber nach 2 Tagen. Der zweite Grad der Vergiftung tritt ein nach Injection von 5—20 ccm der Bouilloncultur. Die Hunde zeigen schwere Prostration und winseln, haben profuses Erbrechen und häufige Diarrhoe, erst faecal, dann schleimig und wässrig, oft blutuntermischt. Einige Thiere überstehen die Krankheit, andere sterben nach einigen Tagen. Die Autopsie zeigt keine wesentliche Darmaffection. Werden mehr als 20 ccm der Bouilloncultur eingespritzt, so entwickelt sich der dritte Grad der Vergiftung, welcher unter Erscheinungen des Stadium algidum zum Tode führt, theils nach stürmischem Erbrechen und Diarrhoen, theils ohne dieselben, in jedem Falle aber mit den der Cholera eigenthümlichen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut, Hyperämie und Epithelverlust.

Es ist hiernach der ganz sichere Schluss erlaubt, dass die Hunde für das Choleraprotein empfänglich sind und dass sie auf dasselbe mit typischen localen und allgemeinen Cholerasymptomen reagiren. Diese Reaction tritt aber zweifellos nur ein, wenn das Choleragift Centralnervensystem und Darmschleimhaut von der Blutbahn aus erreicht.

Wird die Choleracultur in das Innere des Darmes gebracht, so bleibt sie in den meisten Fällen unwirksam.

In 7 Versuchen sind die Cholerabacillen durch den ganzen Verdauungstractus hindurchgegangen, ohne mehr als leichte Diarrhoe zu verursachen; in 13 Versuchen gehen die Bacillen im Darm zu Grunde. Wir werden sehen, dass im Dünndarm keine Möglichkeit besteht, eine grössere Vibrionenmenge abzutödten; das Zugrundegehen geschieht erst im Dickdarm.



Es gehen also in 70 pCt. aller Versuche die Cholerabacillen den Dünndarm entlang, ohne wesentliche Zeichen der Proteinvergiftung hervorzurufen.

Es ist keine andere Folgerung möglich, als dass die Dünndarmschleimhaut des Hundes selbst gegen die Cholerabacillen geschützt ist, indem sie deren Gift nicht eindringen lässt.

Dieser Folgerung, welche die natürliche Immunität des Hundes auf eine locale Resistenz der Darmschleimhaut zurückführt, kann Niemand entgehen, der sich ernsthaft mit diesem Problem beschäftigt; auch Denys und Sluyts haben sie gezogen und sie noch durch besondere Versuche bekräftigt, indem sie grosse Mengen der Choleracultur in kurze Darmschlingen injicirten, welche an beiden Enden unterbunden waren. Nach 6stündigem Einschluss im lebenden Darm hatten die Vibrionen weder allgemeine, noch locale Reaction irgend welcher Art hervorgebracht. Denys und Sluyts construiren zur Erklärung dieser Darmwiderständigkeit eine etwas fernliegende Hypothese, indem sie in der Leber und dem Pankreas die Entgiftung des Choleragiftes zu Stande kommen lassen. — Pfeiffer kommt zu dem Schluss, dass eine „merkwürdige Resistenz des Darmepithels“, deren Natur in tiefstes Dunkel gehüllt sei, die Resorption des „Choleragiftes“ verhindere.

Ein kurzer Rückblick auf die an den anderen Versuchsthieren gemachten Erfahrungen zeigt, dass bei ihnen dieselben Verhältnisse massgebend sind.

Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen erliegen dem Choleraprotein schnell unter stürmischen Zeichen, wenn dasselbe in die Blutbahn oder in die serösen Höhlen eingeführt wird. Sie widerstehen fast regelmässig dem Gift, welches in das Lumen des Duodenums gelangt.

Danach muss es als eine allgemeine Eigenschaft der Dünndarmschleimhaut der Säugethiere angesehen werden, dass sie für Choleraprotein undurchgängig ist. Ebenso allgemeine Geltung hat aber auch die Thatsache, dass das Choleratoxin durch die Schleimhaut hindurchgeht. Wir fanden bei Meerschweinchen, denen Choleracultur, ohne sie zu tödten in den Darm gebracht war, bemerkenswerthe antitoxische Function des Blutserums, welche nur durch Resorption des Toxins verursacht sein konnte. Dieselbe Thatsache ist bei allen daraufhin untersuchten Hunden erhoben worden, mochten nun die Kommabacillen in den Dejectionen wieder erscheinen oder nicht. In dieser Erhöhung der antitoxischen Function liegt der sicherste Beweis, dass bei den betreffenden Hunden das Zugrundegehen der Vibrionen erst in tieferen Darmabschnitten geschehen sein konnte. Es fragt sich nun, ob denn die Resorption des Toxins eine so gleichgültige Sache ist, dass dadurch das Wohlbefinden der Hunde etc. in gar keiner Weise alterirt wird. Hierauf ist nur die Antwort möglich, dass das Toxin beim Durch-



tritt durch die Darmschleimhaut in einer Weise modificirt werden muss, welche die giftigen Wirkungen aufhebt, ohne die specifisch-immunisirenden zu tangiren.

Um über die postulirten Wirkungen der Darmschleimhaut klarere Vorstellungen zu erhalten, bin ich zur mikroskopischen und chemischen Untersuchung derselben übergegangen.

Folgender Gedankengang hat mich bei der Untersuchung geleitet.

Die von mir deducirte Vorstellung, dass die Darmschleimhaut das Choleratoxin mitigire bezw. unschädlich mache, entspricht alten ärztlichen Anschauungen, welche von jeher der natürlichen Schutzkraft des Organismus in Bezug auf die Abwehr und Heilung der Krankheiten Grosses vertrauten. Diese alte Vorstellung wurde zum ersten Mal auf exactwissenschaftliche Basis gestellt durch Wooldridge (30), welcher in durchaus origineller Weise in Ludwig's Laboratorium Extracte aus normalen Organen zur Entgiftung pathogener Bacterien und Immunisirung von Thieren benutzte. Es gelang ihm, Milzbrandbacillen auf Extract aus Thymusdrüsen ungiftig wachsen zu lassen und Kaninchen gegen Milzbrand zu schützen. Obwohl dies letztere Resultat später in Zweifel gezogen wurde, bleibt doch Wooldridge das ausserordentliche Verdienst, die Abschwächung giftiger Culturen durch normale Zellgewebsextrakte festgestellt zu haben. Dieser Gedanke wurde später aufgenommen und fruchtbar fortgeführt durch Brieger, Kitasato und Wassermann (16), welche durch Wachsthum auf Thymusextrakten eine Reihe virulenter Bakterien abschwächen konnten, ohne dass die immunisirende Fähigkeit derselben vermindert wurde. Obwohl Brieger mit seinen Mitarbeitern in seinen Folgerungen aus dieser Thatsache zu weit geht, wenn er darnach eine principielle Verschiedenheit zwischen toxischer and immunisirender Substanz annimmt, war doch durch diese Arbeit bewiesen, dass in der That den Zellen selbst die Fähigkeit zukommt, die immunisirenden Bacterienproducte zu entgiften. In der Brieger'schen Arbeit finden sich zugleich die ersten analytischen Versuche über die „antitoxische“ Thymuszellsubstanz, deren Phosphorgehalt zu ca. 3 pCt. festgestellt wurde. Es war danach sehr wahrscheinlich, dass die entgiftende Function den Zellkernen anhaftete. In der That hat Brieger mit Nucleinen verschiedener Provenienz Immunisirungsversuche angestellt. Das Resultat war jedoch völlig negativ: „Es war weder eine Abnahme der Giftigkeit der Choleraculturen durch Mischung mit den Nucleinkörpern, noch eine Festigung von Thieren durch Vorbehandlung von mit Nucleinen versetzten Choleraculturen zu erzielen“ (S. 144).

Nach dem Ergebniss der bisher berichteten Untersuchungen durfte ich trotz dieser Resultate hoffen, auf diesem Wege doch noch zu positiven Ergebnissen zu kommen. Denn wenn Brieger eine Abschwächung der Choleracultur durch Nucleine vermisst hatte, so war zu bedenken,



dass die proteinreiche Massauacultur, die des Toxins fast gänzlich ermangelte, überhaupt durch chemische Eingriffe kaum sehr wesentlich zu entgiften war.

Die erhaltenen Thatsachen sprechen so deutlich für die besondere Function der Darmschleimhaut, das Choleratoxin aufzusaugen und zu mitigiren, dagegen das Choleraprotein nicht zu resorbiren, dass es nothwendig erschien, in neue Untersuchungen zur Beleuchtung dieser unerklärten Functionen einzutreten.

Ich habe zuerst zu diesem Zweck die mikroskopische Farbenanalyse herbeigezogen; gewisse Farbstoffe haben zu gewissen chemischen Substanzen eine bestimmte Affinität, so dass oft aus einer bestimmten Färbung die chemische Diagnose mit Sicherheit gestellt werden kann. Es ist allgemein bekannt, dass dies hochwichtige Princip der chemischen Electivkraft der Zellstoffe zuerst von P. Ehrlich in grossem Massstab für medicinische Zwecke zur Anwendung gebracht ist. Er wandte namentlich Gemische verschiedener Farben an, aus denen bestimmte Gewebselemente immer denselben Farbstoff ausziehen; so aus der sogenannten Dreifarbenmischung (Orange-G-Säurefuchsin-Methylgrün) eine gewisse Körnung der Leukocyten stets den sauren Farbstoff Fuchsin, der Kern dagegen stets den basischen Farbstoff Methylgrün.

Es ist späterhin gleichzeitig von Lilienfeld (31) und Posner (32) nachgewiesen worden, dass diese elective Fähigkeit des Karyo- und Cytoplasmas auf dem sauren Charakter des ersteren und dem basischen Charakter des letzteren beruht. Es reisst nämlich die Nucleinsäure des Zellkerns das basische Methylgrün, das basische Eiweiss des Zellkörpers das saure Fuchsin an sich, ein Vorgang, der wahrscheinlich auf einer einfachen Salzbildung beruht.

Diese Farbreaction ist ausserordentlich geeignet, zur chemischen Differenzirung der Gewebe verwendet zu werden und sie ist nach dem Vorgange von Ehrlich von Rosin für das Studium des Centralnervensystems, von Senator für die Harnsedimente verwerthet worden. Diejenigen Gewebselemente, die sich in dem Dreifarbgemisch grün bis blau färben, sind nucleinhaltig; diejenigen, welche roth gefärbt werden, sind als phosphorfrei zu betrachten. Sollten noch irgendwelche Zweifel obwalten, bezw. die Annahme übrig sein, dass es sich bei der Färbung nicht um chemische Bindung, sondern um physikalische Vereinigungsvorgänge handelt, so giebt es eine bequeme Controle, auf die Lilienfeld (33) hingewiesen hat. Man färbt in zweiter Linie mit einem Farbgemisch, in dem das Roth basisch und das Grün sauer ist. Dieser Forderung entspricht das Benda'sche Gemisch Saffranin-Lichtgrün S, in welche Nucleine sich roth färben, während z. B. Mucin, welches im Ehrlich'schen Dreifarbengemisch Grün annimmt, auch in Benda's Mischung grün gefärbt wird, wodurch es als ein nichtsaurer Körper enthüllt wird.



Mittelst dieser Methoden erhält man über den chemischen Charakter der Darmschleimhaut schnell Aufklärung, wenn man von frischer Darmschleimhaut, z. B. des Hundes, nach sorgfältiger Abspülung eine etwa bohnengrosse Partikel abschabt und nun im Reagensglas mit etwa 5 ccm Triacidmischung intensiv schüttelt. Man bemerkt bald, wie die ganze bis dahin bräunliche Färbung einen hell röthlichen Ton annimmt, während am Rande des Glases sich die Schleimhautstückchen intensiv grün gefärbt ansetzen. Noch vollkommener wird die Scheidung, wenn man diese Mischung von Triacidlösung und Schleimhautpartikelchen centrifugirt. Danach giebt die Farblösung ihr ganzes Grün an die Schleimhautzotten, die Farbe der Lösung ist hellrosaroth geworden.

Dieser einfache Versuch wird controlirt durch Schütteln bezw. Centrifugiren der Schleimhautpartikelchen mit Benda'scher Mischung. Danach werden die Zöttchen roth gefärbt und die Farbmischung bleibt grün zurück.

Schon dieser Orientirungsversuch zeigt, dass die Darmzotten stark sauer reagirende chemische Substanzen, wahrscheinlich Nucleine, enthalten.

Zur weiteren Feststellung dieser Thatsache hat Dr. Lilien die färberische Behandlung von Dünndarmschnitten übernommen. Von einem normalen Hund wurde unmittelbar nach der Tödtung der Dünndarm entnommen, geöffnet, im schwachen Wasserstrom gespült, danach erst in verdünntem, dann in absolutem Alkohol gehärtet, in Chloroform eingelegt und schliesslich in Paraffin geschnitten.

Die Schnitte wurden in Ehrlich's Triacidmischung gefärbt und mit Wasser abgespült. Taf. III. Fig. 1 zeigt ein solches Präparat bei schwacher Vergrösserung. Die ganzen Zotten sind leuchtend grün gefärbt, nur am Rande ist ein schwach rother Saum sichtbar. Stärkere Vergrösserung beweist, dass alles Grün den Kernen angehört, welche nur von einem schwachen Protoplasmasaum umkleidet sind. Die ganze Zotte besteht aus diesen grosskernigen Zellen, welche theils dem beim Hunde fibrillären Bindegewebe, theils den Zottengefässwänden angehören. Der freie Saum der Zotte zeigt längliche Epithelien, die etwas mehr rothgefärbtes Protoplasma enthalten, dessen Färbung zum freien Lumen des Darms etwas intensiver wird.

Sämmtliche Präparate, die vom Hundedünndarm angefertigt wurden, zeigten in gleicher Weise den ausserordentlichen Reichthum der Zotten an sauer reagirender Kernsubstanz.

In derselben Weise wurden zur Untersuchung gebracht der Dünndarm von Meerschweinchen, Kaninchen (Fig. 2) und vom Rind (Fig. 4), welche ebenfalls die Hauptmasse der Zotten grün gefärbt, d. h. sauer reagirend zeigte.



Schliesslich wurde der 24 Stunden p. m. entnommene Dünndarm eines in der Charité verstorbenen 34jährigen Mannes, der normale Darmfunctionen bis zuletzt gezeigt hatte, der Triacidbehandlung unterworfen. Es ergab sich dasselbe Resultat wie bei den Thierdärmen, dass die Zellkerne der Zottengefässe, des Zottenbindegewebes und der Zottenepithelien ausschliesslich Affinität zu Methylgrün bewiesen, wodurch das Vorhandensein von Nucleinsäure in derselben hochgradig wahrscheinlich gemacht war.

Es war indess wünschenswerth, diese Substanz auch durch directe chemische Untersuchung sicherzustellen eventuell sie zu isoliren und zu bacteriologischen Prüfungen zu verwenden.

Herr Dr. Leon Lilienfeld hat den rein chemischen Theil dieser Arbeit übernommen.[1]) Ueber das von ihm erhaltene Ergebniss hat er mir im April d. J. folgende Mittheilung gemacht:

„Der Dünndarm eines Rindes wird aufgeschnitten und mit kaltem Wasser abgespült. Nachher wird die Schleimhaut mit einem Messer abgeschabt und mit dem dreifachen Volumen destillirten Wassers tüchtig durchgeschüttelt. Nach 18—24stündigem Verweilen im Eisschrank wird die Flüssigkeit durch Gaze abcolirt. Hierbei gehen die ungelösten stäbchenförmigen Zottenreste durch die Löcher der Gaze mit durch. Von den letzteren wird das wässerige Schleimhautextract durch die Centrifuge befreit, wobei sie sich schon nach kurzer Zeit gut zu Boden setzen. Die abdecantirte Flüssigkeit wird mit Kalkwasser gefällt. Diese Methode wurde von mir zur Spaltung des Nucleohistons der Lymphocyten der Thymusdrüse angegeben. Hierbei fällt das unlösliche Kalksalz des Nucleins, während das Histon in Lösung bleibt. Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, mit Kalkwasser mehrere Male nachgewaschen, vom Filter genommen, mit verdünnter Salzsäure angerieben und kurze Zeit behandelt. Hierbei geht $CaCl_2$ in Lösung, während das Nuclein ungelöst zurückbleibt. Dasselbe wird durch zweimalige Lösung in verdünntem Alkali und Fällen mit HCl gereinigt. Nach Auswaschen mit kaltem und kochendem Alkohol und Erschöpfen mit Aether wird die Substanz mit einem Spatel zerbröckelt und im Vacuum über H_2SO_4 getrocknet.

Die bei 100° getrocknete Substanz ergab folgende elementar-analytische Zahlen:

1. C- und H-Bestimmung. 0,2042 g trockene Substanz gaben
   0,1313 g H_2O = 7,15 pCt. H.
   0,3199 g CO_2 = 42,72 „ C.

2. N-Bestimmung nach Kjeldahl. 0,2320 g trockene Substanz verbrauchten zur Neutralisation der ammoniakalischen Destillats 2,3 ccm $^1/_{10}$-Normal-Oxalsäure = 13,4 pCt. N.

3. P-Bestimmungen. a) 0,3124 g trockene Substanz gaben mit Soda und Salpeter verascht, Schmelze in Wasser gelöst und mit HCl zweimal eingedunstet, dann mit Magnesiamixtur gefällt, 0,0560 g $Mg_2P_2O_7$ = 4,99 pCt. P.

1) Ich sage Herrn Dr. Lilienfeld auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank für seine Theilnahme an meiner Arbeit, durch welche er der Sache einen ausserordentlichen Dienst erwiesen hat.



b) 0.2829 g trockene Substanz gaben 0,0504 g $Mg_2P_2O_7$ = 4,99 pCt. P.

Ein Blick auf die elementar-analytischen Zahlen lehrt sofort, dass der analysirte Körper zu der Gruppe der Nucleine gehört. Der Phosphorprocentgehalt deckt sich ausgezeichnet mit dem Phosphorprocentgehalt des Nucleins aus der Lymphe der Thymusdrüse, welche durch HCl, Pepsin HCl oder heisses Wasser daraus erhalten werden kann. Er deckt sich ferner ziemlich gut mit dem Phosphorgehalt des neuerdings von Hamarsten analysirten Nucleoproteids aus der Pankreasdrüse.

Das Nuclein, das wir aus der Dünndarmschleimhaut isolirt haben, zeigte folgende Eigenschaften.

Es ist löslich in verdünnten Laugen, in Na_2CO_3, in Na_3PO_4, HCl-haltigem Alkohol, Natriumacetat.

Seine Lösung im Natriumacetat reagirt sauer.

Es ist unlöslich in Alkohol, Aether, Benzol etc., Pepsin-HCl.

Es giebt schwache Biuretreaction in der Hitze, Millon's Reaction, allein mit Ockerfarbe, schwache Xanthoproteinreaction.

In saurer Reaction fällt es Eiweiss.

Es färbt sich in der Ehrlich-Biondi'schen Triacidmischung intensiv grünblau.

Es wird Sache späterer Untersuchungen sein, zu prüfen, ob das von mir isolirte Nuclein ebenso wie das Hamarsten'sche Nucleoproteid aus dem Pankreas beim Sieden mit Säuren ein reducirendes Kohlehydrat abspaltet.

Dass wir es hier mit einem Körper von saurem Charakter zu thun haben, erhellt aus der Thatsache, dass seine Lösung sauer reagirt, dass er im Stande ist, aus Soda CO_2 auszutreiben, dass aus seiner Lösung in Natronlauge das wasserlösliche Natronsalz durch Alkohol ausfällt, in dessen Lösung wieder Baryt einen flockigen Niederschlag des Barytsalzes erzeugt.

Einen ähnlichen oder identischen Körper habe ich aus dem Dünndarm des Hundes isolirt. Ich behalte mir vor, über die Eigenschaften desselben demnächst zu berichten.“

Es ist danach als festgestellt zu betrachten, dass die Darmschleimhaut einen grossen Nucleingehalt in sich birgt; nach der mikroskopischen Analyse ist das Darmnuclein in gleicher Weise in dem Randepithel wie in den Zellkernen des Zottengewebes und der Zottengefässe enthalten.

Mikroskopische Färbung und chemische Analyse beweisen auch übereinstimmend, dass das Darmnuclein in den Zellkernen in freiem bezw. ungepaartem Zustand enthalten ist. Nucleoproteide, d. h. Nucleine an Eiweiss gebunden nehmen bekanntlich in der Triacidmischung einen stark violetten Farbenton an, während unsere Darmzotten leuchtend grün — wie freie Nucleinsäure ohne Eiweissatomcomplexe — gefärbt erscheinen. Ebenso spricht die Thatsache, dass das Kalkwasser ausreichend war, das Nuclein aus wässrigen Extracten zu fällen, zur Genüge dafür, dass es sich nur um lose Bindung desselben im Kern handeln kann; Kalkwasser kann unmöglich in der Kälte tiefe Spaltungen ausführen.

Es fragt sich nunmehr, ob der Befund sauren Nucleins in den Zottenzell- und Epithelkernen geeignet ist, die von uns im Vorhergehen-



den festgestellten Functionen der Darmschleimhaut zu erklären. Wir waren zu dem Ergebniss gekommen, der Schleimhaut elektive Kräfte zuzuschreiben. Sie resorbirt das Toxin und nimmt das Protein nicht auf; alsdann mitigirt sie das Toxin.

Meine weiteren Untersuchungen erstrecken sich auf den letzteren Punkt. Herr Lilienfeld hatte die Güte, mir eine kleine Portion des von ihm isolirten Darmnucleins zur Verfügung zu stellen. Dasselbe liess sich in 2 proc. wässriger Lösung neutral erhalten, indem es in schwacher Natronlauge gelöst und mit Essigsäure abgestumpft wurde. Stärkerer Nucleingehalt der alkalischen Lösung führte bei der Neutralisirung zu gelatinösen Niederschlägen.

Die neutrale Nucleinlösung erwies sich hochgradig bactericid gegenüber Kommabacillen, wie aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht.

Gläser mit 1,5 ccm der 2proc. Nucleinlösung werden mit 1 Oese Choleraagarcultur theils direct, theils nach Zwischenimpfung eines Bouillongläschens beimpft. Nach bestimmten Zwischenräumen werden Platten zur Zählung gegossen.

16. März.	1 Std.	3 Std.	24 Std.
I.	∞	∞	0
II.	∞	900	0
III.	100	400	0
IV.	200	150	0

Dieser Versuch wurde mehrfach mit demselben Erfolg wiederholt. Weiterhin wurde geprüft, ob diese Wirkung auch in alkalischer Lösung eintrat, bezw. ob auch andere Eiweissderivate der Darmschleimhaut dieselbe Wirkung zeigten. Es wurde die Gesammt-Essigsäurefällung der Dünndarmschleimhaut vom Rind, die wir als Nucleoproteid bezeichneten, geprüft.

Versuch vom 30. März 1894.	1 Std.	7 Std.	24 Std.
Nucleoprot. 2 pCt. reichlich beimpft	∞	∞	∞
Nucleoprot. 2 pCt. spärlich beimpft	0	80	∞
Nucleoprot. durch Kochen getrübt, spärlich beimpft	0	600	∞
Nuclein 2 pCt. neutral	∞	150	60



Versuch vom 2. April.	Aussaat.	6 Std.	29 Std.
Nuclein neutral reichl. beimpft	∞	∞	0
Nuclein neutral spärl. beimpft	50	0	0
Nuclein stark alkalisch	∞	∞	∞
Nuclein schwach alkalisch	∞	∞	∞

Die Beobachtung, dass Nuclein in neutraler schwacher Lösung Cholerabacillen abtödtet, bildet eine Bestätigung der Feststellung von Kossel (34), welche die bactericide Wirkung freier Nucleinsäure in grossem Umfange darthat; unsere Beobachtungen zeigen freilich, dass die zur Abtödtung nothwendige Zeit für neutrale Lösungen meist grösser ist als für sauer reagirende.

Indessen kann diese Beobachtung nichts wesentliches zur Klärung des Problems der natürlichen Immunität beitragen. Die Cholerabacillen vermehren sich im alkalisch reagirenden Dünndarminhalt und sind in keiner Weise dem Einfluss der bactericiden Zellkernsubstanz unterworfen. Nur das Choleratoxin passirt die Zotten und könnte also mit dem Darmnuclein in Berührung kommen. Wie wirkt das Darmnuclein auf das Choleratoxin? Bei der exacten Prüfung dieser Frage kommt man in die oben genügend betonte missliche Lage, stets das Choleraprotein mit dem Toxin vermischt zu erhalten. Trotz dieser grossen Schwierigkeit, welche die Deututung der Versuchsresultate ungemein erschweren muss, habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt und bei der Meinung, dass dieselben eine abschwächende Einwirkung des Darmnucleins auf das Choleratoxin zweifellos erkennen lassen.

17. März 1894. M. 191 (340 g) erhält intraperitoneale Injection von 1,2 ccm Darmnucleinlösung, welche 24 Stunden vorher mit 1 Oese Choleracultur beimpft war. 3 Stunden nach der Beimpfung ergab eine daraus beschickte Gelatineplatte unzählige Choleracolonien, 24 Stunden nach der Beimpfung, (d. h. im Moment der Injection) ist das Darmnuclein steril.

M. 192 (440 g) erhält 1,5 ccm Darmnuclein, welches ebenso mit Choleracultur beimpft war, wie das vorige.

Diese beiden Meerschweinchen erhalten am 22. März intraperitoneale Injection von 0,7 bezw. 0,9 ccm Cholera-Agaraufschwemmung. Beide Thiere sind am folgenden Tag gesund.

Controlthier M. 197 (440 g) erhält am 18. März 1,5 ccm Darmnucleinlösung, welche nicht beimpft war und am 22. März 0,7 ccm Agaraufschwemmung. † am 23. März Vorm. $^1/_2$10. Obduction ergiebt typischen Befund.

18. März. M. 195 (410 g) erhält 1,5 ccm 2 pCt. neutralen Darmnucleins, welches 24 Stunden vorher mit 1 Oese Gholerabacillen beimpft war. 1 Stunde nach Beimpfung zahllose Keime in daraus beimpfter Gelatineplatte.

M. 196 (520 g) erhält 1,5 ccm 2 pCt. desselben Nucleins, welches 24 Stunden vorher spärlich beimpft war. 1 Stunde nach Beimpfung 300 Keime.



26. März erhält M. 195 0,8 ccm, M. 196 1,0 ccm, M. 204 (Controlthier 270) 0,55 ccm Agaraufschwemmung. M. 196 †, M. 204 †, M. 195 überlebt.

Es zeigen diese Versuche, dass Cholerabacillen nach längerer Berührung mit Darmnuclein einen Theil ihrer Giftigkeit verlieren, sodass sie Meerschweinchen nicht mehr tödten, dagegen bleibt das immunisirende Vermögen erhalten. Hiergegen ist der Einwand möglich, dass es sich gar nicht um eine Giftabschwächung, sondern einfach um die Verhinderung der Vermehrung der Bacillen handele. Wenn die Vibrionen auf Nuclein nicht wachsen, so ist die schliesslich dem Meerschwein eingeführte Menge zu klein, um an und für sich tödtlich zu wirken. Um diesem Einwande zu begegnen, habe ich nicht wie vorher eine Oese Choleracultur in die Nucleinlösung übertragen, sondern die für ein Meerschweinchen sicher tödtliche Dosis mit der Nucleinlösung gemischt. 24 Std. später tödtete diese Mischung, welche also ursprünglich die tödtliche Dose Choleracultur enthalten hatte, das Meerschweinchen nicht mehr.

11. April 1894. 1,0 ccm neutralisirte 1,5 proc. Nucleinlösung mit 1,0 ccm Ch.-Agaraufschwemmung gemischt, 10 Vm. in Brutofen gestellt.

12. April. Vm. 10. Diese Mischung M. 241 (480 g) intraperitoneal injicirt. Nm. 2 35,3. Nm. 7 37,6.

18. April. 1 ccm Ch.-Agaraufschwemmung intraperitoneal. Ueberlebt nach schwerer Erkrankung. Controlthier stirbt.

In diesem Falle war die sicher tödtliche Dosis in der Nucleinlösung enthalten; wenn sie nach der Mischung mit dem Nuclein nicht mehr tödtete, so kann ich dies nur so deuten, dass eine Abschwächung des Toxins stattgefunden hat. Wenn ich nun die nach diesen Injectionen der Nuclein-Bacillenmischung eintretende Immunität auf specifische Antitoxinbildung beziehe, so muss ich auf den Einwand gefasst sein, dass es sich nur um Proteinfestigung, vielleicht gar um locale Phagocytenwirkung handele. Um auch diesem Einwande zu begegnen, habe ich die antitoxische Function des Blutserums eines Meerschweinchens untersucht, welches durch nucleinmitigirte Vibrionen immunisirt war.

23. April. M. 252, 510 g, erhält intraperitoneale Injection einer Mischung von je 1,0 Ch.-Agaraufschwemmung und 1,5 proc. neutralisirter Nucleinlösung, welche 24 Stunden im Brutschrank gestanden haben. Das Thier erholt sich.

4. Mai. Aderlass.

5. Mai. M. 253 (250 g) erhält 0,1 Serum M. 252. 16. Mai 0,5 ccm Agaraufschwemmung.

M. 254 (280) 0,2 Serum intraperitoneal 16. Mai 0,6 ccm Agar.

M. 255 (320 g) 16. Mai 0,6 ccm Agaraufschwemmung. † in der Nacht.

M. 253, M. 254 überleben.

Danach halte ich den Schluss für sicher gestellt, dass dem Darmnuclein die Eigenschaft zukommt, das specifische Toxin der Cholerabacillen abzuschwächen, während die immunisirende Wirkung erhalten bleibt. Es wirkt das Nuclein also ähnlich wie mässige Erwärmung oder



Elektrolyse oder wie viele andere chemische Substanzen, z. B. Carbolsäure, Jodtrichlorid.

Es ist sehr wohl möglich, dass andere in der Darmschleimhaut enthaltene Substanzen, vielleicht auch Eiweisskörper auf das Choleratoxin ähnlich einwirken wie das Darmnuclein. Ich habe in dieser Beziehung Peptonlösungen mit negativem Erfolg untersucht, dagegen bei Kaliummonophosphat, welches wohl in allen Zellen enthalten ist, deutlich choleratoxin-abschwächende Wirkung gefunden. Auch der Aetherextract der Zotten kommt für diese Wirkung sicherlich in Betracht. Dem Studium der chemischen Schutzmittel der Zellen gegen die Bacteriengifte ist ein weites Feld geöffnet. Ich begnüge mich, vorläufig eins dieser Schutzmittel etwas schärfer präcisirt zu haben, als es bisher der Fall war.

Es beruht danach der natürliche Schutz des Hundes vor der Choleraintoxication zu einem Theile darauf, dass das Choleratoxin beim Durchtritt durch die Darmzotten abgeschwächt und also zur reactionslosen Immunisirüng geeignet wird.

Andererseits kann der natürliche Schutz vor Choleravergiftung nur bestehen, so lange das Choleraprotein nicht in die Blutbahn eintritt. Wir müssen die Vorstellung näher zu präcisiren suchen, dass dieser Theil des Choleragiftes von der Darmschleimhaut nicht resorbirt wird. An und für sich hat dieser Gedanke nichts Befremdendes. Denn viele Thatsachen lehren, dass die Resorption seitens der Darmschleimhaut nicht den einfachen Gesetzen der Diffusion und Endosmose folgt, sondern dass hier z. Th. schwer zu übersehende Verhältnisse vorliegen, welche auf eine gewisse Electionskraft der resorbirenden Vorrichtungen schliessen lassen. So werden Gallensäuren in verschiedenen Abschnitten des Dünndarms in verschiedener Intensität resorbirt, aus einer Mischung von Milch und Galle saugt der Darm viel Milch, wenig Galle auf. Leucin wird anscheinend gar nicht vom Darm resorbirt. So geringfügig die Kenntnisse auf diesem Gebiete noch sind (35), so bilden sie doch willkommene Analoga zu der Thatsache, die nach den berichteten Erfahrungen nicht anzuzweifeln ist, dass von den beiden Componenten des Choleragiftes der eine ebenso regelmässig von der Darmschleimhaut resorbirt als der andere verschmäht wird.

Hierbei handelt es sich entweder um die vitale Fähigkeit der Election, welche dem Darmepithel zuzuschreiben wäre, oder aber es ist eine gemeinschaftliche physikalische Eigenschaft aller Bacterienproteine durch das Darmepithel nicht zu diffundiren. Die letztere Möglichkeit ist gewiss im Auge zu behalten. Immer sind reichlich Proteine im Dünndarm vorhanden, ohne dass es, bei intacter Schleimhaut, zur Resorption kommt. Ich erinnere auch an das Tuberculin, dessen Eigenschaften von der Magen-



verdauung gar nicht alterirt werden und das doch vom Darm aus nicht zur Wirkung gelangt.

Handelt es sich aber um active Zellthätigkeit oder um physikalische Eigenschaft des Proteins, immer ist die Normalität des Darmepithels die Vorbedingung der Proteinabstossung. Wird das Epithel nekrotisirt oder ganz abgestossen, so tritt das Protein unbehindert in das Capillargebiet der Zotten und die Vergiftung nimmt ihren Lauf. Es ist nun zweifellos möglich, dass diese primäre Läsion des Darmepithels durch heterogene Ursachen vermittelt wird, z. B. durch Gährungen, die von verdorbenen Nahrungsmitteln herrühren, vielleicht auch durch anderweite Bacterienwirkung.

Im Allgemeinen aber halte ich es für höchst wahrscheinlich, dass die Cholerabacillen selbst die primäre Läsion der Darmepithelien besorgen. Dass sie dies auf mechanische Weise thun, indem sie in das Epithel eindringen, dafür scheint mir vorläufig gar kein Anhaltepunkt vorzuliegen. Meine Versuche beweisen, dass das typische Cholerabild zu Stande kommen kann, ohne dass die Bacillen in die Darmwand eindringen. Ich halte deshalb Pfeiffer's Vorstellung, die Cholerainfection beruhe auf einer „Epithelinvasion" nicht für treffend, sondern möchte vorschlagen, von einer Epithelintoxication zu sprechen. Diese chemische Läsion des Epithels kann nicht vom Choleraprotein ausgelöst werden — das ist ja ganz gesichert, dass zwischen normalem Epithel und Protein keine Möglichkeit der Verbindung ist. Dagegen dringt das Choleratoxin in die Epithelien ein; das Nuclein derselben übt einen mitigirenden Einfluss auf das Toxin. Hier liegen die Factoren, von deren Wechselwirkung auf der einen Seite die natürliche Immunität, auf der andern die Infection bedingt wird. Ist das eindringende Toxin sehr concentrirt, beziehungsweise sehr reichlich, so wird die Nucleinmenge zur Mitigirung nicht ausreichen und es wird zur Nekrotisirung des Epithels kommen, die das Protein durchdringen lässt. Unter Umständen kann ein schwächeres Toxin wirksam werden, wenn der Nucleingehalt gering ist, unter Umständen bei hohem Nucleingehalt auch ein concentrirtes Toxin an der Wirkung verhindert werden. Durch diese Erklärung folgen wir einigermaassen den mannigfachen natürlichen Verhältnissen, in welchen das Entstehen der Infection sicherlich von vielen Factoren bedingt ist.

Ich erkläre also die natürliche Immunität der Hunde aus dem hohen Nucleingehalt der Epithelzellen, welcher das eindringende Toxin derart abschwächt, dass eine Läsion des Epithels und damit das Eindringen des Proteins in das Capillargebiet der Zotten verhindert wurde. Durch diese Erklärung sind zugleich die Grenzen der natürlichen Immunität scharf gekennzeichnet; sie versagt, wenn der Nucleingehalt der Zottenzellkerne herabgesetzt, bezw. wenn das Darmepithel aus fremden Ur-

sachen lädirt ist. Sie versagt auch gegenüber allzu virulenten Choleraculturen, deren Toxin das Epithel nekrotisirt. In all diesen Fällen tritt das Protein in die Capillaren der Zotte ein; gegen grosse Mengen Choleraprotein in der Blutbahn ist das Nervensystem nicht zu schützen, es treten die Zeichen der Choleraintoxication ein.

Aus den Versuchen, welche den obigen Erörterungen zu Grunde liegen, will ich noch einige Einzelthatsachen hervorheben.

a) Das Uebergehen der Kommabacillen aus der Blutbahn in das Darmlumen.

Der Frage, ob die Vibrionen von der Blutbahn aus die Schleimhaut des Darmes durchdringen können, haben wir schon anlässlich der Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen unsere Aufmerksamkeit zugewandt und sind namentlich auf die Versuche von Thomas und Sobernheim eingegangen, nach welchen die Bacillen nicht selten die Schleimhaut durchdringen; im Gegensatz zu diesen Autoren sind wir zu der Anschauung gelangt, dass die lebende Darmschleimhaut eine Barrière darstellt, welche die im Blut befindlichen Cholerabacillen nicht durchbrechen können.

Die wenigen Versuche, welche im Vorhergehenden über die intravenöse Injection der Vibrionen bei Hunden berichtet wurden, sind geeignet, dieser Anschauung eine neue Stütze zu verleihen. Es gelang niemals Cholerabacillen in den Dejectionen derjenigen Hunde nachzuweisen, welche die intravenöse Injection der Vibrionen überstanden, wenn die zugeführte Dosis zu klein oder der Hund durch Vorbehandlung geschützt war. Auch in denjenigen Versuchen, in welchen die intravenöse Injection zum Tode führte, erfolgten zuerst häufige Darmentleerungen, in welchen noch keine Vibrionen enthalten waren; erst sub finem vitae und nach dem Tode gelang der Nachweis derselben im Darminhalt. Wir dürfen deshalb behaupten, dass die Darmschleimhaut des Hundes, solange sie unverletzt ist, den Durchtritt von Bacillen aus dem Blute in das Darmlumen verwehrt; übergrosse Giftmengen vermag die Schleimhaut derart zu schädigen, dass nun der Uebertritt von Vibrionen aus der Blutbahn in den Darm erfolgen kann. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Hunde aber kommt es zu gar keinen Krankheitssymptomen.

b) Der Untergang der Kommabacillen im Darmcanal.

Die Versuche, in welchen die Hunde nach der Cultureinführung in den Magen gesund blieben, gliedern sich in 2 Gruppen. In der einen gehen die Bacillen durch die ganze Länge des Darmrohrs hindurch, ohne den Hund zu schädigen und erscheinen in den Dejectionen wieder. Auf



diese Versuche vor Allem beziehen sich die Erklärungen, welche in den obigen Erörterungen versucht sind. In der zweiten Gruppe tritt ausserdem die Thatsache auf, dass die Cholerabacillen nicht mehr in den Dejectionen nachweisbar sind, dass sie im Darm zu Grunde gehen. Der Einwand liegt nahe, dass die Schwierigkeiten des Nachweises vereinzelter Vibrionen in ziemlich festen Massen sehr grosse sind und dass wir dieser Schwierigkeiten vielleicht nicht Herr geworden seien. Ich glaube indess, dass die Versuchsprotokolle das Gegentheil beweisen. Es wurde sehr häufig das Schottelius-Koch'sche Anreicherungsverfahren angewandt, welches einen so wesentlichen Fortschritt für den Nachweis vereinzelter Cholera-Bacterien darstellt. Und wenn ich grösseren Mengen der umsonst geprüften Dejectionen eine kleine Menge Choleracultur hinzufügte, so gelang es regelmässig, durch das Culturverfahren dieselben wiederzufinden. Ich kann also mit Sicherheit aussagen, dass in 42 pCt. meiner Versuche die Cholerabacterien im Hundedarm zu Grunde gegangen sind.

Ebenso sicher ist freilich, dass die Bacillen jedenfalls einen beträchtlichen Theil des Darms lebend und giftbildend durchwandert haben. Denn auch bei diesen Thieren, in deren Dejectionen die Bacillen nicht mehr auffindbar waren, zeigte sich die Steigerung der specifisch-antitoxischen Fähigkeit des Blutserums, die nur auf Resorption des Choleratoxins zurückzuführen ist.

A priori könnte man mehrere Möglichkeiten für das Zugrundegehen der Vibrionen verantwortlich machen. Einmal die Thatsache, dass der Darminhalt im Dickdarm sauere Reaction darbietet, welche bekanntlich von Cholerabacterien äusserst schlecht vertragen wird. Zweitens ist die die Möglichkeit ins Auge zu fassen, dass die massenhaft im Darminhalt vegetirenden anderen Bacterien schliesslich den Choleravibrio überwuchern, wie er ja auch im Fäulnissgemenge ausserhalb des Körpers oft schnell zu Grunde geht. Schliesslich bleibt auch noch zu untersuchen, ob vielleicht die von der Darmschleimhaut abgesonderten Secrete schädlich auf die Cholerabacillen einwirken. A priori erscheint die letztere Eventualität gar nicht unwahrscheinlich, wenn man bedenkt, dass das Blutserum des Hundes sogar ziemlich energisch bactericide auf Vibrionen einwirkt und dass der Darmsaft doch als ein directes Secret aus dem den Darm durchkreisenden Blute gebildet ist.

Auch die Galle kam als ein die Vibrionen eventuell schädigender Factor in Betracht. Es ist ja eine alte ärztliche Tradition, dass der Galle antiseptische Eigenschaften zukommen, und speciell in Bezug auf die Cholerabacillen haben Nicati und Rietch geglaubt, durch Unterbrechung des Gallenzuflusses eine Erleichterung der Vibrionenvermehrung im Darm herbeizuführen.

Indess ist die Frage nach der bactericiden Fähigkeit der in den Darm ergossenen Secrete bereits experimentell bearbeitet und in negativem Sinne

entschieden worden. Leubuscher (36) verwendete Pancreassaft, Saft des Ileum und des Jejunum, welchen er von Hunden mit Thiry-Vellascher Darmfistel, und Galle, welche er aus Gallenfisteln des Hundes und auch des Menschen gewann. Diese Secrete waren sämmtlich bei der Entnahme aus dem Körper keimfrei und liessen sich steril gewinnen. Keines der geprüften Secrete vermochte eine nennenswerthe Schädigung von Cholerabacillen herbeizuführen, im Gegentheil erwiesen sich alle als gute Nährböden für die Vibrionen, welche sich reichlich darin entwickelten. Dies Versuchsresultat bin ich in der Lage vollkommen zu bestätigen. Es geht aus meinen Protocollen hervor, dass mit einer Ausnahme Galle und Darmsaft aller Hunde, welchen diese Secrete unmittelbar nach der Tödtung entnommen waren, Vibrionen reichlich wachsen liessen. Zweimal habe ich den Versuch in der Weise ausführen können, dass ich Galle und Darmsaft vom lebenden Hunde entnahm.

Mein verehrter College, Herr Stabsarzt Dr. Albers[1]), legte einigen Hunden Gallenfisteln bezw. Thiry-Vella'sche Darmfisteln an, aus welchen ich mehrere Cubikcentimeter Galle bezw. Darmsaft steril gewinnen konnte. In sämmtlichen Versuchen wuchsen die Vibrionen reichlich in diesen Secreten. Es bleibt danach nur übrig, für das Zugrundegehen der Kommabacillen im Dickdarm die Ueberwucherung durch die anderen Kothbacterien verantwortlich zu machen.

Diese Frage ist von Kitasato (37) in sehr eingehender Weise behandelt worden. Er zeigte, dass Cholerabacterien, welche menschlichem Koth zugemischt werden, in $1^1/_2$—3 Tagen spurlos zu Grunde gingen. Dagegen blieben die zugesetzten Cholerabacterien am Leben, ohne sich zu vermehren, wenn die Faecalien vorher sterilisirt waren.

Um eine Ueberwucherung durch Bacterien konnte es sich nach Kitasato gleichwohl nicht handeln, denn in den sehr zahlreichen Versuchen, in denen K. die verschiedensten Kothbacterien mit Kommabacillen gleichzeitig auf dieselbe Bouillon übertrug, wuchsen sie ruhig nebeneinander und noch nach vielen Tagen waren Kommabacillen aus den Mischculturen zu erhalten. K. glaubt danach, dass die Kommabacillen im Koth entweder durch das Zusammenwirken chemischer Substanzen und der Bacterien zum Absterben gebracht würden, oder dass es flüchtige, beim Sterilisiren entweichende Stoffe seien, welche die Bactericidie verursachten.

Ich habe Kitasato's Versuche mit den Dejectionen der Hunde wiederholt und kann nur bestätigen, dass die Kommabacillen, welche den Dejectionen zugemischt werden, in 1—2 Tagen im Brütofen zu Grunde gehen. Ich habe nun 5 verschiedene Darmbacterien aus den Hundedejectionen reingezüchtet und jedes derselben mit Cholerabacterien auf Bouillon zusammengeimpft. Hierbei zeigte sich, dass 2 kurze Darmbacillen regelmässig die Cholerabacillen überwucherten, so dass diese

1) Ich sage Herrn Stabsarzt Dr. Albers auch an dieser Stelle meinen besten Dank für die grosse Zuvorkommenheit, mit welcher er die schwierigen Operationen ausgeführt hat.



nach 24 Stunden nicht mehr aus den Mischculturen zu gewinnen waren.

Ich möchte also das Absterben der Kommabacillen theils auf die chemischen Eigenschaften des Kothes, theils in manchen Fällen auf das überwuchernde Wachsthum der Darmbacterien zurückführen. Die natürliche Immunität ist von diesem Absterben der Cholerabacillen durchaus unabhängig; das Zugrundegehen derselben ist vielmehr als etwas Secundäres und Gleichgültiges zu betrachten.

2. Die Cholerainfection der Hunde.

Es ist dargelegt, dass der natürliche Schutz der Hunde gegen die Cholerainfection in dem Nucleingehalt der Zottenepithelzellen gelegen sei, welcher das Choleratoxin mitigire und so die Epithelläsion durch dieses verhindere. So lange das Epithel intact ist, kann das Protein nicht eindringen.

Eine Verminderung des Nucleingehalts musste dazu führen, dass das Choleratoxin die Epithelien necrotisirte und also dem tödtlichen Protein das Eindringen gestattete. Diese Verminderung des Zellnucleins habe ich durch solche Eingriffe zu erreichen gesucht, welche die allgemeine Körperernährung herabsetzten, durch Hunger und Blutentziehung. In der That ist bei 4 Hunden auf diese Weise das typische Bild der Choleraproteinwirkung vom Magen aus hervorgerufen worden, wie es bisher nur von der Blutbahn zu erzielen war. Unmittelbar nach der Einbringung der Culturen in den Magen waren die Hunde normal, 2 bis 3 Stunden später tritt Erbrechen und diarrhoische Entleerung ein. Das Erbrechen ist schleimig und enthält reichlich Cholerabacillen. Die Diarrhoen sind zuerst von fäculentem Charakter und enthalten im Anfang nur zahlreiche Darmbacterien. Nach kurzer Zeit werden die Entleerungen mehr schleimig, z. Th. blutig gefärbt, zuletzt farblos, durchaus dem Reiswasser zu vergleichen; diese Dejectionen sind von ausgesprochenem Spermageruch, sie reagiren alkalisch, der Eiweissgehalt ist äusserst gering, sie sind kochsalzreich; sie enthalten massenhaft Cholerabacillen, daneben jedoch auch andere Bacterien. Die Diarrhoen folgen sich in kurzen Zwischenräumen. Das Wasser entleert sich jedoch keineswegs so reichlich, dass daraus allein der schwere Krankheitszustand, den die Hunde bald darbieten, erklärt werden könnte. Die Hunde zeigen 3—5 Stunden nach der Eingiessung der Cultur das Bild äusserster Schwäche. Sie liegen kraftlos auf der Seite, winseln leise, der Körper wird von krampfhaften Zuckungen geschüttelt. Die Temperatur ist aufs äusserste gesunken (32—34° C.). In diesem Zustande schwersten Collapses erfolgte der Tod, 4—12 Stunden nach Einbringung der Cultur.

Es sei gestattet, diese Choleraasphyxie der Hunde mit der menschlichen Cholera zu vergleichen.



Zweifellos bieten beide Krankheitsbilder die grösste Aehnlichkeit unter einander. Hier wie dort Erbrechen und profuse Diarrhoen transsudativen Characters und die Zeichen schnell vorschreitender Lähmung des Centralnervensystems, allgemeine Schwäche, mühsame Athmung, Temperaturcollaps, Herzstillstand.

Die Verschiedenheit gegenüber dem klinischen Verlauf liegt darin, dass beim Menschen eine längere Incubation und meist auch ein langsamerer Verlauf der Einzelsymptome bis zum Tode besteht und dass die Diarrhoen und das Erbrechen meist häufiger und reichlicher sind.

Doch muss hervorgehoben werden, dass auch beim Menschen sehr kurze Incubation und äusserst schnelles Eintreten des tödtlichen Collapses vorkommt, ja dass Cholerafälle schon im Stadium algidum zu Grunde gingen, ohne wesentliche diarrhoische Erscheinungen (Cholera sicca). Man hat von jeher diese Formen der Cholera beim Menschen als besonders schwere Intoxicationen aufgefasst. Auch der schnelle und stürmische Verlauf der Hunde-Cholera kann nur dadurch erklärt werden, dass die grosse Menge des eingebrachten Toxins grosse Strecken des Epithels schnell lädirt und also sehr viel Protein mit einem Schlage zur Resorption und zur Wirkung kommt.

Nur ein Fall meiner Versuchsreihe (Vers. 2) zeigt auch beim Hunde das längere Incubationsstadium, während dessen starke Vermehrung der Kommabacillen vor sich geht. Der klinische Verlauf dieses Falles ist ein solcher, wie er sehr oft bei Menschen beobachtet worden ist. Die Incubation betrug 36 Stunden, nach dieser Zeit traten die typischen Cholerazeichen ein: Erbrechen und schnell reiswasserartig werdende commabacillenhaltige Diarrhoen, Temperaturcollaps. Dieser Zustand äusserster Schwäche währt drei Tage, während denen es zur völligen Anurie kommt. Danach tritt langsame Erholung ein, doch sind die Stuhlgänge bis zum 6. Tage diarrhoisch und enthalten Commabacillen. Der Urin, welcher nach der Periode der Anurie entleert wird, weist auf schwere Nierenalteration hin, indem er Eiweiss und reichlich organisches, aus Cylindern bestehendes Sediment enthält. Eine sehr bedeutsame Analogie mit der menschlichen Cholera liegt in dem ausserordentlichen Indicangehalt, wie ich ihn in gleicher Stärke bei keinem der Versuchsthiere gefunden habe und wie er für die menschliche Cholera als besonders charakteristisch beschrieben ist.

In diesem Fall genügte die zugeführte Toxinmenge nicht, das Epithel zu necrotisiren, erst nachdem ein 36 stündiges Wachsthum stattgefunden hatte, war so viel Toxin vorräthig, um die Epithelläsion zu bewirken. Dabei ist anzunehmen, dass diese Epithelintoxication nur in kleinem Umfang stattgefunden hat, denn die Resorption des Proteins hält sich in gewissen Grenzen, sodass zwar wesentliche Zeichen der Proteinvergiftung, aber doch nicht der Tod eintritt. Die schliessliche Hei-



lung kann nur durch eine Restitution des Darmepithels erklärt werden, denn selbst wenn die Kommabacillen abgestorben und verschwunden wären, würde von der epithelberaubten Darmzotte Protein der anderen Darmbacterien resorbirt werden, welche dieselben Vergiftungserscheinungen ergeben würden.

Der Obductionsbefund der an Cholera verstorbenen Hunde wies genau dieselben Veränderungen auf, welche bei der menschlichen Cholera gefunden sind. Das Peritoneum zeigte sich von rosiger Farbe, die Darmschleimhaut stark injicirt; im schleimigen Darminhalt waren viel freie Darmepithelien mikroskopisch nachzuweisen. Das mikroskopische Bild der Darmschleimhaut zeigte in allen Fällen die Veränderung, welche für den Choleraprocess als characteristisch gilt, den hochgradigen Epithelverlust der Darmzotten, welche auf lange Strecken ihrer schützenden Oberfläche beraubt sind. Ein qualitativer Unterschied zwischen der Erkrankung des Hundes und des Menschen liegt in der Thatsache, dass in dem Gewebe des Hunde-Choleradarms sich niemals Kommabacillen nachweisen lassen. Da die Cholera der Hunde auch ohne das Eindringen der Bacillen in das Zottengewebe in typischer Weise verläuft, so möchte ich daraus schliessen, dass auch beim Menschen die Krankheitserscheinungen nicht von der Epithelinvasion durch die Kommabacillen abhängen.

Schliesslich sei auf die Fälle hingewiesen, wo der Einführung der Choleracultur in den alkalisirten Magen leichte kommabacillenhaltige Diarrhoen folgten; diese leichteste Cholerainfection, welche sieben meiner Hunde darboten, ist ja neuerdings beim Menschen sehr oft beobachtet worden. Die Erklärung solchen Verlaufs dürfte nach dem Vorausgegangenen nicht schwer sein. Hier handelt es sich um eine höchst geringfügige bezw. ganz localisirte Epithelläsion, welche nur wenig Protein zur Resorption kommen lässt. Zweifellos stellt die Diarrhoe den geringsten Grad der Proteinvergiftung dar; auf das Toxin ist sie sicher nicht zu beziehen; denn in den Fällen reiner Toxinresorption, welche oben besprochen sind, fehlen die Diarrhoen. Während in den Fällen ohne Diarrhoe das Choleratoxin durch das Darmnuclein zur völligen Abschwächung gebracht wird, hat in den Fällen der „symptomlosen Choleradiarrhoe“ das Toxin ein geringes Uebergewicht über das Darmnuclein, so dass das erstere, nicht völlig mitigirt, eine leichte Epithelläsion hervorbringt. Da das klinische Bild der Cholera nach unserer Anschauung auf Proteinvergiftung beruht, so muss auch die „symptomlose Choleradiarrhoe“ von der klinischen Betrachtung zur echten Cholera gerechnet werden. Es vereinigen sich in dieser Weise die anscheinend divergirenden Anschauungen des Klinikers und des Bacteriologen, welch letzterer in sanitätspolizeilichem Interesse jeden kommabacillenausscheidenden Kranken unbedingt als Cholerafall anzeigen muss.



Die Analyse der Versuche ergiebt eine weitgehende Aehnlichkeit der Krankheitszeichen, welche mit den Koch'schen Kommabacillen künstlich an Hunden zu erzeugen sind, mit der menschlichen Cholera. Es dürften durch diese Versuche die Bedenken derjenigen Autoren beseitigt sein, welche zur Anerkennung der ätiologischen Bedeutung der Kommabacillen entscheidende Thierexperimente verlangten.

3. Die erworbene Immunität gegen asiatische Cholera.

In den Versuchsprotokollen ist ausführlich dargelegt, welche Veränderungen durch das Ueberstehen einmaliger oder öfterer Choleravergiftung im Organismus der Hunde nachweisbar waren. Es zeigte sich als ganz regelmässige Erscheinung, dass die antitoxische Fähigkeit des Blutserums bedeutend zunahm, und zwar um so bedeutender, je häufiger die Vergiftungen überstanden wurden. Diese Steigerung der antitoxischen Function trat nicht ein, wenn die Vergiftung mit anderen Bacterien vorgenommen wurde. Es hiesse einen Theil der früheren Darlegungen wiederholen, wenn ich auch an dieser Stelle erörtern wollte, dass es sich hierbei wirklich um antitoxische Wirkungen handelte; an dieser Auffassung können auch die Arbeiten von Pfeiffer und Issaeff nichts ändern, welche gezeigt haben, dass nach intraperitonealen Injectionen Leukocytenansammlungen stattfinden, welche angeblich die Vernichtung der Cholerabacillen übernehmen. Ohne an dieser Stelle in eine ausführliche Kritik dieser Arbeit einzugehen, möchte ich doch der Meinung Ausdruck geben, dass Pfeiffer und Issaeff eine nebensächliche Erscheinung in den Vordergrund schieben, wenn sie der localen Leukocytose so grossen Werth beilegen. Vielfach geht die Phagocytose parallel der Proteinimmunität, z. Th. aber ist es specifische antitoxische Wirkung, die sich unter der Phagocytose birgt. Dass in meinen Versuchen die von mir angenommene antitoxische Wirkung zu Recht besteht, geht schon daraus hervor, dass ein Einfluss der injicirten Flüssigkeitsmenge niemals beobachtet wurde, sondern stets der Erfolg von dem Gehalt der injicirten Flüssigkeiten an wirksamem Blutserum abhing.

In der Steigerung der antitoxischen Werthe giebt sich eine vollkommene Analogie zwischen Hund und Meerschweinchen und Kaninchen sowie auch mit den Verhältnissen der menschlichen Cholera zu erkennen. In allen diesen so verschiedenartigen Verhältnissen ist die Steigerung der antitoxischen Function des Blutserums nach geschehener Choleradurchgiftung sicher nachgewiesen.

Es ist nun die Frage, wie weit diese Thatsache mit der anderen zusammenhängt, welche für den Menschen durch klinische Erfahrung als sichergestellt anzusehen ist, dass einmalige Cholerainfection lange Zeit vor neuer Infection schützt. Die bisherigen Erfahrungen ge-



statten, die Frage der erworbenen Immunität bei der Cholera etwas näher zu präcisiren, als es bisher möglich war. Zwei Factoren der Choleravergiftung sind zu berücksichtigen — das epithelschädigende Choleratoxin und das erst nach der Epithelläsion eindringende Protein. Nach den gemachten Beobachtungen ist keine Möglichkeit, dass die Proteinwirkung durch die Antitoxin-Immunität irgendwie beeinflusst. Ist einmal der Epithelschutzwall durch Toxinwirkung oder durch heterogene Ursache durchbrochen, so ist der Organismus der Proteinvergiftung verfallen und mag er über noch so hohe antitoxische Function verfügen (Versuch 10).

Der Schutz könnte sich nur auf die Erhaltung des Epithels beziehen. Dessen Waffe haben wir im Nucleingehalt zu erkennen geglaubt. Eine Möglichkeit, diesen Nucleingehalt künstlich zu vermehren, giebt es nicht. Man darf annehmen, dass guter Ernährungszustand guten Nucleingehalt verbürgt, etwas Genaueres lässt sich darüber nicht sagen. Hier bleibt der Organismus ganz auf sich selbst angewiesen. Kann nun das Antitoxin des Blutes die Epithelzellen schützen, indem es sie durchtränkt und in ihnen das Toxin bindet? Diese Möglichkeit ist nicht ganz auszuschliessen. Ich habe versucht, ihr experimentell nahe zu treten, indem ich Extracte der Darmschleimhaut herstellte und deren antitoxische Fähigkeit erprobte. Aber diese Versuche sind schwierig zu verwerthen, weil die Art der Extrahirung wenig gleichmässig sein konnte; überdies ergiebt die Durchsicht der betreffenden Protokolle durchaus nicht, dass die Schleimhautextracte immunisirter Thiere stärker antitoxisch wirkten als die Extracte der Normalthiere. Vorläufig werden wir annehmen müssen, dass bei der Cholera natürliche und künstliche Immunität zwei qualitativ verschiedene Dinge sind. Es ist aber wohl möglich, dass der Fortschritt der Erkenntniss wieder zu einer Vereinigung der jetzt zu trennenden Verhältnisse führt.

Da wir sehen, dass es weder einen starken Proteinschutz, noch eine Erhöhung des natürlichen Schutzes gegen die Toxinwirkung giebt, so bleibt nur die Möglichkeit übrig, die künstliche Immunität darauf zu beziehen, dass die Cholerabacillen an der Bildung übergrosser Toxinmengen verhindert werden. Dies geschieht entweder durch Binden schon gebildeten Toxins — dann bleibt nur das Protein zurück, das freilich bei einer primären, heterogenen Epithelläsion immer noch die Vergiftung hervorrufen könnte. Weit vollkommener geschieht es durch Wachsthumshemmung der Cholerabacillen. Wenig Bacillen führen wenig Toxin und wenig Protein; gegen das erstere schützt die natürliche Immunität; selbst wenn diese im Stiche liesse, vermag die geringe Proteinmenge nicht zu vergiften.

Ich hielte also die erworbene Immunität gegen Darminfection, die doch beim Menschen ein sicher feststehendes Factum ist, für völlig



erklärt, wenn der Nachweis gelänge, dass nach Ueberstehen einmaliger Cholerainfection die Vermehrung der Vibrionen im Darm verhindert würde. Diese Function kann nur der Darmsaft übernehmen.

Der Darmsaft des normalen Hundes ist ein guter Nährboden für Cholerabacillen. Dies ist bereits von Leubuscher festgestellt worden und durch mehrere meiner Beobachtungen bestätigt.

Es fragt sich, ob der Darmsaft vorbehandelter Hunde sich in Bezug auf das Wachsthum der Cholerabacillen anders verhält, als der normaler Thiere. Es ist mir nur einmal möglich gewesen, auf diese Frage eine exacte Antwort zu geben.

4. Decbr. 1893 wird einem grossen schwarzen Fuchshund in Aether-Morphiumnarcose eine Thiry-Vella'sche Darmfistel angelegt (Herr Stabsarzt Dr. Albers). Der Hund übersteht die Operation sehr gut, nach 10 Tagen wird der Verband ganz weggelassen, die Wunde ist geheilt. Zwei Darmlumina liegen frei, deren Schleimhaut gewulstet, ziemlich stark geröthet, schwach feucht ist. Für gewöhnlich sondert das Darmstück nicht ab. Der Hund wird in Rückenlage auf dem Tisch festgehalten und ein Gummikatheter, desinficirt und abgespült, in den isolirten Darm bis dicht an die zweite Oeffnung eingeführt. Nach 2—3 Minuten zurückgezogen enthält der Katheter etwa 0,5 ccm klaren Saftes, welcher sofort in ein steriles Reagensglas getropft wird. Das Reagensglas mit Darmsaft wird mit Kommabacillen beimpft, in 37° gestellt und in gewissen Zeiten Gelatineplatten daraus beimpft. Mehrere Male wurde der Darmsaft unbeimpft in den Brütschrank gestellt, dann blieb er jedesmal klar und bacterienfrei. Folgende Versuche wurden mit dem mit Vibrionen beimpften Darmsaft angestellt.

	Aussaat.	6 Std.	24 Std.
16. December . . .	250	∞	∞
	∞	∞	∞
18. December	75	3500	∞
19. December	400	8000	∞
23. December	200	∞	∞

Am 24. December wurden dem Hunde 5 ccm Serum von Hund V (Aderlass vom 3. November, Schutzwerth 0,001:100) und 25 ccm Serum Hund XVI (vom 1. December Schutzwerth 0,02:100) an verschiedenen Stellen der Brust subcutan injicirt.

	Aussaat.	6 Std.	24 Std.
26. December . . .	75	0	0
	200	0	0
27. December . . .	∞	3000	∞
	450	0	0



Die Fortsetzung des Versuches wurde unmöglich, weil der Darmsaft trüb zu werden anfing; es entwickelte sich eine dauernde Absonderung aus dem entzündeten isolirten Darm, den der Hund jetzt fortwährend beleckte. Schliesslich riss der Hund mit den Pfoten an den Wundrändern, es entstand eine Eiterung, welche in die Tiefe ging. † 2. Januar 1894.

Dieser Versuch beweist, dass die subcutane Injection antitoxischen Serums dem Darmsaft eines Hundes die vorher nicht vorhandene Fähigkeit verleiht, Cholerabacillen im Wachsthum aufzuhalten, geringe Mengen derselben abzutödten. Ich bin leider nicht in die Lage gekommen, den Versuch wiederholen zu können. Das Resultat derselben zu verallgemeinern, nehme ich um so mehr Anstand, als der Zusammenhang zwischen antitoxischer und bactericider Function in den Säften des Hundes im Allgemeinen ein durchaus unsicherer ist. Es genügt, einen Blick auf die Versuchsprotocolle zu werfen, um zu erkennen, dass in einzelnen Fällen die Bactericidie normalen Serums mit dem Wachsen des antitoxischen Werthes durchaus nicht zunahm, in anderen Fällen bei geringer antitoxischer Function sogar sehr stark war. Andererseits besteht kein directer Zusammenhang zwischen bactericider Kraft des Blutserums und des Darmsaftes, wie aus dem Verhalten normaler Hunde hervorgeht.

Hier ist weiteres experimentelles Arbeiten unbedingt nothwendig. Doch darf ich hoffen, dass die mitgetheilten Erwägungen und Versuche insofern nicht unnütz sein werden, als sie die experimentelle Begründung der erworbenen Immunität gegen Darminfectionen anbahnen.

Zur Pathologie der Cholera asiatica beim Menschen.

Aus den berichteten Versuchen fällt einiges Licht auf manche Verhältnisse der menschlichen Cholera, denen in neuerer Zeit die allgemeine Aufmerksamkeit sich zuwandte.

Schärfer als früher ist es gestattet die Frage zu beantworten, ob asiatische Cholera aus den klinischen Symptomen diagnosticirt werden kann.

Es ist gezeigt, dass das Gesammtbild der Cholerazeichen nicht auf specifischer Giftwirkung, sondern auf der Einwirkung allgemeiner Bacterienzellgifte (des Proteins) beruht. Bacterium coli kann beim Hund ebenso Cholera verursachen, wie es Kommabacillen thuen; und die augenfällige Giftwirkung der Koch'schen Bacillen wird durch das Sieden qualitativ nicht geändert.

Daraus folgt, dass es der menschlichen Cholera niemals anzusehen ist, ob sie von Kommabacillen oder von Darmbacterien verursacht ist.

Aber in dieser Beziehung steht die asiatische Cholera nicht allein. Das ist einer der wesentlichsten Fortschritte, die die Bacteriologie der inneren Medicin gebracht hat, dass wir sehen, wie genau dasselbe



Krankheitsbild von ganz verschiedenen Erregern ausgehen kann. Wer kann einer Meningitis ansehen, ob sie von Tuberkelbacillen oder Diplokokken verursacht ist? Wie kann man durch die Untersuchung der Gelenke feststellen, ob ein acuter Gelenkrheumatismus idiopathisch oder gonorrhoisch ist? Das bestcharakterisirte Symptomenbild acuter Infection bleibt oft unklar ohne den Nachweis der Aetiologie. Uebrigens erfährt die ärztliche Kenntniss von der Cholera damit keine Bereicherung. Von jeher hat man asiatische Cholera von Cholera nostras unterschieden. Die letztere Kategorie umfasste den Brechdurchfall ohne epidemische Verbreitung. Aber es ist klar, dass dies Moment diagnostisch nur in positivem Sinne ausschlaggebend ist. Nicht jede Kommabacilleninfection führt zu Epidemien.

Die Betrachtung der experimentellen Thatsachen muss dazu führen, dass die klinische Betrachtung denselben Standpunkt einnimmt, den die Bacteriologie vorzeichnet: Cholera asiatica umfasst alle Darmaffectionen in deren Producten Kommabacillen nachweisbar sind. Cholera nostras bedeutet Brechdurchfall ohne Kommabacillen.[1])

Gleichwohl bleibt nach wie vor die Fähigkeit der epidemischen Verbreitung eine ganz hervorragende Eigenschaft des Kommabacillus. Wir kennen etwas Aehnliches so wenig von anderen Bacterien, dass wir wohl von einer „epidemischen Specifität" der Kommabacillen sprechen können. Aber natürlich konnte man erst daran denken, diese Eigenschaft als specifisch hervorzuheben, nachdem in allen grossen Epidemien von Brechdurchfall immer wieder mit völliger Regelmässigkeit dee Kommabacillus in allen Fällen gefunden worden ist. Das allein sichert ihm seinen Rang als Erreger der asiatischen Cholera. Nun zeigt sich, dass der grösste Theil seiner Einwirkungen auf den thierischen Organismus auch von anderen Bacterien ausgelöst werden kann, denen die Fähigkeit epidemischer Verbreitung nach der Erfahrung eines Jahrzehnts abzusprechen ist. Und hieraus folgt die unabweisbare Pflicht, in jedem Einzelfall von Erbrechen und Diarrhoe mit der Diagnose zurückzuhalten, bis die Kommabacillen in den Dejectionen gefunden oder vermisst sind.

Die berichteten Versuche fordern dazu auf, das Schicksal der Kommabacillen auch im Körper des Menschen zu verfolgen, um zu sehen, ob hier bei Mensch und Hund analoge Verhältnisse vorliegen. Beim Hund sahen wir in den Darmcanal gelangte Kommabacillen theils

1) Doch würde damit nicht gesagt sein, dass in jedem Fall dasjenige Bacterium, das in den Dejectionen der Cholera nostras gefunden wird, auch wirklich den Erreger darstellt. Nur der regelmässige Nachweis verbürgt die ätiologische Beziehung. So möchte ich also die Streptokokken in dem bekannten Fall von Beck noch nicht als legitime Erreger anerkennen. Das agonale Durchwuchern des ganzen Körpers mit Streptokokken ist mir in ganz verschiedenen Krankheiten begegnet.



verschwinden, theils ohne Krankheitszeichen hindurchwandern, theils schwere Intoxication auslösen.

Dass die Kommabacillen auch beim Menschen weit öfter aus dem Magen in den Darm gerathen, als man früher annahm, ist sehr wahrscheinlich. Es scheint, dass man die bactericide Wirksamkeit des Magensaftes weit überschätzt hat. Es ist zu bedenken, dass die meisten Infectionen durch Trinkwasser vermittelt werden, das ja den Magensaft beträchtlich verdünnt, oft auch in den nüchternen, saftfreien Magen kommt. Ausserdem aber ist bekannt, dass auf der Höhe der Verdauung die Salzsäure von Eiweisskörpern gebunden und in den meisten Beziehungen unwirksam gemacht wird. Wenn nach alter Erfahrung und nach dem Ausspruch von Koch die Hälfte der Menschen gegen Cholera natürlich immun ist, so danken sie das zumeist nicht dem Magensaft, sondern den Eigenschaften der Darmschleimhaut, welche ich bei Gelegenheit der Hundeversuche näher zu ergründen versuchte.

Festgestellt ist ja durch die Erfahrungen der letzten Jahre, dass Kommabacillen, ohne zu schaden, den Darm passiren können. Ich brauche an dieser Stelle nicht die bekannten Versuche von Pettenkofer u. A., auch nicht die oft citirten klinischen Beobachtungen von Guttmann, Rumpel etc. aufzählen, nach denen die reichlichste Anwesenheit von Kommabacillen in den Dejectionen sich mit ungestörter Gesundheit wohl vertragen kann. Dagegen ist es wohl am Platz, auch die weniger beachteten Beobachtungen hervorzuheben, welche beweisen, dass auch ein Zugrundegehen der Kommabacillen im Darmcanal des Menschen ohne Krankheitserscheinungen wie beim Hund statthaben kann.

In seinen ausgezeichneten „Recherches sur le choléra" (deuxième memoire p. 575) (38) berichtet Metchnikoff folgende Versuche:

„Zwei Tage, nachdem M. ohne Effect eine kleine Menge der Culturen des Finkler-Prior'schen Vibrio geschluckt hatte, nahm er zwei Stunden nach dem ersten Frühstück 1 g $NaHCO_3$ in 40 ccm destillirtem Wasser und unmittelbar danach eine Aufschwemmung einer halben Cultur Hamburger Cholerabacillen zu sich. Die Bacillen waren 2 Tage auf Gelatine bei 30° gewachsen und dann 16 Tage bei 18—20° verwahrt worden; sie wuchsen, nach dem Versuche weitergeimpft, in typischer und kräftiger Weise. Gleichzeitig wurde unter genau denselben Versuchsbedingungen dieselbe Culturmenge von dem Laboratoriumsgehilfen verschluckt. Weder bei M. selbst, noch bei der anderen Versuchsperson trat das geringste Krankheitszeichen auf. „Die Stuhlgänge waren während der ganzen Woche nach dem Versuche normal, und die minutiöseste Untersuchung liess mich keine Kommabacillen darin entdecken."

Ein zweiter Versuch wurde 8 Tage später von Beiden mit dem Verschluckeu 6tägiger Cultur (nach vorhergehender Alkalisirung), ein dritter Versuch nach weiteren 6 Tagen mit 17stündiger Cultur angestellt. In allen diesen Versuchen war es M. unmöglich, in den nachfolgenden Stuhlgängen Cholerabacillen aufzufinden.

Bei einer Reihe anderer Versuchsindividuen erschienen die verschluckten Vibrionen unter mehr oder weniger intensiven Krankheitszeichen wieder in den diar-



rhoischen Dejectionen. Nur in einem weiteren Falle (S. 582) verschwanden die Vibrionen ebenfalls spurlos im Darmcanal.

Mr. Gatschkowski trank $2\frac{1}{4}$ Stunde nach dem Frühstück 50 ccm 2proc. Natronbicarbonatlösung und unmittelbar danach eine Bouillonaufschwemmung von einer halben Cultur der im Institut Pasteur fortgezüchteten Cholerabacillen, die 24 Stunden auf 35° und 2 Tage auf 18° gehalten war. Die Cultur war aus dem Blut eines an peritonealer Choleravergiftung gestorbenen Meerschweinchens angelegt. Gleich nach dem Einnehmen der Cultur wurde mit der übrigbleibenden 2. Hälfte ein Meerschweinchen intraperitoneal geimpft, welches in typischer Weise starb. — Herr G. spürte nach der verschluckten Cultur keine Uebelkeit, war eher etwas verstopft. „In den harten Stühlen des zweiten und des vierten Versuchstages war es trotz aller aufgewandten Mühen unmöglich, den Kommabacillus wiederzufinden."

Es ist also hier von sachkundiger Seite constatirt, dass auch beim Menschen im Darmcanal eingeführte Cholerabacillen zu Grunde gehen können.

Es reiht sich diesen Versuchen ein anderes Experiment an, welches ich selbst unter Einhaltung aller Vorsichtsmaassregeln an einem Mediciner angestellt habe. Dieser Versuch datirt aus dem Herbst 1892 und wurde seiner Zeit nicht veröffentlicht, weil er den Versuchen Pettenkofer's in practischer Hinsicht nur das eine neue hinzufügte, dass die Cholerabacterien auch im Darm zu Grunde gehen können, eine Thatsache, der ich erst durch das Thierexperiment eine breitere Basis zu geben wünschte.

Dr. med. X., welchem mehrfach subcutane Injectionen von Choleracultur gemacht worden sind und dessen Blutserum eine mässig hohe cholera-antitoxische und bactericide Wirksamkeit besitzt, trinkt am 15. September Vorm. 10 Uhr, 2 Stunden nach dem ersten Frühstück, im Beisein mehrerer Collegen, 100 ccm 1proc. Natroncarbonatlösung und unmittelbar danach 10 ccm Bouillon, in welcher 2 Oesen 24 stünd. Agarcultur aufgeschwemmt war. Die Cultur entstammte den Dejectionen eines Patienten, welcher wenige Tage vorher im Krankenhaus an Cholera defunct war; 0,3 ccm Aufschwemmung dieser Agarcultur tödtete bei intraperitonealer Injection ein 300 g schweres Meerschweinchen. Dr. X blieb hiernach völlig gesund; es traten weder von Seiten der Darmfunction noch im Allgemeinen irgendwelche Störungen ein. Der am nächsten Morgen entleerte Stuhl war von durchaus normaler Beschaffenheit und Consistenz. Mit der Platinöse wurden aus 6 verschiedenen Partien kleinste Partikelchen in 6 Bouillonkölbchen vertheilt und von jedem Bouillongläschen je 2 Gelatineplatten gegossen. Alle 12 Platten waren nach einigen Tagen reichlich mit Darmbacterien bewachsen, aber Choleracolonien waren nicht zu finden. Am 2. Tage war der Stuhlgang ebenfalls fest; ein Theil desselben wurde in Wasser aufgeschwemmt und von der Aufschwemmung 10 Gelatineplatten angelegt, welche überaus reichliche Keime, aber keine Cholerabacterien aufgehen liess.

Nach den berichteten Versuchen kommt auch beim Menschen der Fall vor, den ich beim Hunde experimentell nachgewiesen habe, dass Cholerabacterien im Darmcanal zu Grunde gehen können. Vielleicht kommt der Fall sogar ziemlich häufig vor. In den Verhandlungen des XIII. Congresses für innere Medicin berichtet Gaffky, dass er zweimal

„isolirte Gruppen von Menschen" untersucht hat, „denen die Gelegenheit, sich mit Cholerakeimen zu inficiren, gegeben war".

Am 8. Januar, als die Cholera in Hamburg fast erloschen war, erkrankten auf dem spanischen Dampfer Murciano zwei Matrosen unter choleraverdächtigen Erscheinungen. Der Dampfer lag damals an einem der Quais und zwar an einer Stelle, wo zweifellos einige Tage vorher die Dejectionen eines cholerakranken Quaiarbeiters in's Wasser gelangt waren. Beide Kranke starben an Cholera und hatten Choleravibrionen in den Dejectionen. Die übrige Mannschaft des Schiffes — 24 Köpfe — wurde zur Beobachtung auf ihren Gesundheitszustand alsbald isolirt und die Dejectionen sämmtlich untersucht. „Zwei Tage später, am 11. Januar konnte man bei dreien von diesen Leuten, welche in 24 Stunden je einmal dünnen Stuhlgang gehabt hatten, sich aber vollkommen wohl befanden, und am 13. Januar bei einem vierten Manne im festen normalen Stuhl durch das Culturverfahren Choleravibrionen nachweisen.

Die zweite völlig analoge Beobachtung betrifft das Schiff „Grethchen Bohlen", von dessen Mannschaft ebenfalls zwei Mann an Erbrechen und Durchfall erkrankten und Choleravibrionen in den Dejectionen hatten. Von der übrigen Mannschaft — 17 Köpfe — wurden die Darmentleerungen bacteriologisch untersucht. In den dünnbreiigen braun gefärbten Stühlen von dreien dieser Leute und in dem breiigen Stuhle eines Vierten konnten wiederum Cholerabacillen nachgewiesen werden."

Hier sind also 26 bezw. 19 Menschen den gleichen Infectionsbedingungen ausgesetzt. Es ist zweifellos, dass das Trinkwasser inficirt war, und es ist wohl sicher, dass alle diese Menschen in gleicher Weise von dem vibrionenhaltigen Wasser getrunken haben. Natürlich sind diese Fälle nicht ganz sicher zu verwerthen. Aber die Annahme liegt nahe, dass viele von diesen Leuten, welche doch unter denselben Bedingungen gelebt haben, sich ihren Magensaft so stark mit dem Wasser verdünnt haben, dass lebende Bacillen den Darm erreichten. Wenn von 45 Menschen nur bei 8 Kommabacillen in den Dejectionen nachzuweisen sind, so ist es jedenfalls hochgradig wahrscheinlich, dass die Vibrionen bei einem Theil dieser Leute im Darm zu Grunde gegangen sind.

Wir sehen also, dass beim Menschen die Verhältnisse genau so liegen wie beim Hund; die Cholerabacillen können symptomlos in den Dejectionen wieder erscheinen, sie können auch im Darm zu Grunde gehen.

Die Analogie ist ferner in der Thatsache ausgesprochen, dass auch beim Menschen, wenn kein klinisches Zeichen die Cholerainfection verräth, die Resorption des Choleratoxins durch die specifisch antitoxische Veränderung des Blutserums bewiesen wird. Häufig hat nach meinen Feststellungen das Blutserum normaler Menschen eine geringe cholera-antitoxische Function (0,25 : 100); ich habe aber auch festgestellt, dass nach völlig symptomloser Choleradiarrhoe des Menschen hochgradige Steigerung dieser Function eintritt (39). Bei dem einen Mann, den ich 4 Wochen nach einer leichten Diarrhoe untersuchte, betrug der Werth des Serums 0,1 : 100, bei einem zweiten 0,0025 : 100. Und von späteren



Untersuchern ist noch weit bedeutendere Schutzkraft des Blutserums nach symptomlosem Hindurchwandern von Kommabacillen gefunden worden (40).

Es ist danach der Schluss gestattet, dass der menschliche Darm stets das Choleratoxin resorbirt, und wenn hierbei die Zeichen der Choleravergiftung ausbleiben, so bedeutet das, dass das Choleraprotein auch von der menschlichen Darmschleimhaut, so lange sie intact ist, nicht resorbirt wird.

Die Resorption des Choleratoxins ist gefahrlos durch das in den Darmepithelien enthaltene Nuclein, welches das Toxin abschwächt.

Ist der Nucleingehalt zu gering oder die Toxinmenge in Folge der starken Vermehrung der Cholerabacillen zu gross, so findet durch das überschüssige Toxin eine Nekrose des Epithels und also mit dem Uebertritt des Proteins in die Zottengefässe die Choleravergiftung statt. Die Necrose des Epithels könnte auch durch heterogene Einflüsse stattfinden; so wäre Buchner's „diblastische“ Theorie mit den Thatsachen wohl vereinbar.

Erbrechen, Durchfälle, Muskelzuckungen, Temperaturcollaps, Herzlähmung sind nach dem Ergebniss der Thierversuche als sichere Giftwirkungen anzusprechen. Dagegen dürfte die Nierenläsion, die so oft bei der menschlichen Cholera gefunden worden ist, auf diese Giftwirkung nicht zu beziehen sein, da sie in unseren tödtlich verlaufenen Thierversuchen vermisst wurde.

Die Schwere der Vergiftungszeichen hängt von der Grösse des Epithelverlustes ab; je mehr aufsaugende Fläche dem Protein zur Verfügung steht, desto heftiger kann die Vergiftung einsetzen. Die Grösse des Epithelverlustes ist wiederum von wechselnden Factoren, dem Nucleingehalt der Zellen und der (Toxin-) Virulenz der Vibrionen bedingt.

Nach dem Ueberstehen des Choleraanfalls ist der Mensch gegen neue Cholerainfection immun. Es sind nur wenig Ausnahmen von dieser Regel bekannt; im Ganzen kennt die Literatur nur sehr wenig Fälle, in denen zweimalige oder öftere Cholerainfection statt hatte (41).

Es ist andererseits vollkommen sichergestellt, dass alle Menschen nach dem überstandenen Choleraanfall hochgradige Steigerung der antitoxischen Functionen des Blutserums davontragen. Wenn Metchnikoff auch choleragenesene Menschen ohne Antitoxine im Blut getroffen hat, so ist diese Angabe durch die sorgfältigen Feststellungen Pfeiffer's zu erklären, welcher die zeitlichen Grenzen der Antitoxinansammlung aufzeigte.

Wie ich festgestellt habe, ist es leicht, bei Menschen eine Steigerung der cholera-antitoxischen Wirksamkeit des Blutserums künstlich zu erzeugen. Subcutane Injection giftiger und mitigirter Cholerabacillen oder



cholera-antitoxischer Milch, auch das Verschlucken erwärmter Choleraculturen erhöht in mehr oder wenig beträchtlicher Weise die specifisch-antitoxischen Functionen.

Das Problem der künstlichen Schutzimpfung des Menschen gegen asiatische Cholera gipfelt in der Frage, ob die Steigerung der antitoxischen Function des Blutserums gegen Cholerainfection vom Darm her zu schützen vermag.

Der einfache Schluss: Natürliche Choleradurchgiftung schützt gegen Cholerainfection; natürliche Choleradurchgiftung steigert die antitoxischen Functionen; also bedeutet Steigerung der antitoxischen Functionen auch Schutz gegen Cholerainfection; — dieser Schluss ist nicht ohne Weiteres zulässig. Es bleibt die Möglichkeit, dass die natürliche Choleradurchgiftung noch ganz andere Verhältnisse schafft, die wir nicht kennen und die den Schutz gegen die Neuinfection bedingen.

Andererseits vermag die von *Metchnikoff* hervorgehobene Thatsache, dass Menschen trotz hoch-antitoxischen Blutserums an Cholera gesorben sind, nicht gegen die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Antitoxin und Impfschutz zu sprechen. Denn das ist ja genügend hervorgehoben: Das specifische Antitoxin ist machtlos gegen das Protein; ist das schützende Epithel verloren, so ist ein künstlicher Schutz gegen grosse Proteinmengen vorläufig überhaupt undenkbar.

Ich habe oben auseinandergesetzt, wie ich mir die künstliche Immunität auch gegenüber der Darminfection im Zusammenhang mit der antitoxischen Function des Blutes denke. *Mit der Steigerung der antitoxischen Wirksamkeit des Blutes gewann der Darmsaft eines Hundes bactericide Fähigkeit.* Würde dieser Zusammenhang allgemeine Giltigkeit besitzen, so wäre das Problem der erworbenen Choleraimmunität gelöst. Damit wären freilich auch experimentell die Grenzen dieser Immunität bezeichnet, auf die seit lange die klinische Erfahrung hinweist; es wäre ein Schutz von kurzer Dauer; ein Schutz, der nur gegen die ursprüngliche Einbringung geringer Bacillenmengen sich wirksam erwiese. Reichlichen Bacilleninvasionen gegenüber würde die antitoxische Bactericidie des Darmsaftes versagen, toxische Epithelnekrose und secundäre Proteinresorption würden ihren Lauf nehmen.

So würde die Wirksamkeit der Choleraschutzimpfung eine einigermassen begrenzte sein. Wir werden sicherlich besser thun, die Bekämpfung der Cholera nach wie vor nicht auf die toxische, sondern auf die epidemische Specifität der Koch'schen Bacillen zu begründen.

In der Befolgung der Maassregeln, welche aus dem Studium der Verbreitung der Bacillen entnommen sind, haben wir einen sicheren Schutz gegen die Cholera, welcher einer Ergänzung durch die künstliche Schutzimpfung nicht mehr bedarf. Trotzdem erscheint es wünschens-

werth, auch diesem Problem weitere Arbeit zu widmen, weil zum mindesten in endemisch heimgesuchten Ländern die Choleraschutzimpfung praktische Verwerthung finden kann.

Literaturverzeichniss.

1. Brieger, Kitasato, Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XII. S. 137.
2. Robert Koch, Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Zweiter Jahrgang. Deutsche med. Wochenschrift 1885. No. 37a.
3. R. Pfeiffer, Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XI. S. 393.
4. Hüppe, Berliner klin. Wochenschrift 1889.
5. Gruber u. Wiener, Cholerastudien. Archiv für Hygiene. Bd. XV.
6. Pfeiffer u. Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XIV. S. 46.
7. Sobernheim, Experimentelle Untersuchungen über Choleragift und Choleraschutz. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XIV. S. 485.
8. Kolle, Beiträge zu den experimentellen Cholerastudien an Meerschweinchen. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XVI. S. 329.
9. Leyden, Ueber die Choleranephritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXII. S. 1.
10. Gamaleia, Recherches sur les poisons du choléra. Arch. de méd. exp. IV. No. 2.
11. Klein, Die Anticholera-Vaccination. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. XIII. No. 13.
12. Sobernheim, Zur intraperitonealen Cholerainfection der Meerschweinchen. Hygienische Rundschau III. No. 22.

12a. Ferran, Citirt nach Deutsche med. Wochenschrift 1892. No. 39.

13. Zaeslein, Centralblatt für Bacteriologie. Bd. III.
14. Gamaleia, Arch. de méd. exp. IV. 2.
15. Brieger, Kitasato, Wassermann, Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XII. S. 137.
16. Brieger u. Wassermann, Deutsche med. Wochenschrift 1892. No. 31.
17. Metchnikoff, Etudes sur l'immunité. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VI. p. 289.
18. Issaeff, Sur l'immunité contre le pneumococque. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. VII. p. 260.
19. Issaeff, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XVI. S. 287.
20. Pfeiffer, Studien zur Choleraätiologie. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XVI. S. 268.
21. G. Klemperer, Ueber die Beziehungen einiger Bacteriengifte zur Immunisirung und Heilung. Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. XXI. S. 165.
22. C. Fränkel u. Sobernheim, Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hygienische Rundschau 1894. S. 157.
23. Nicati et Rietch, Recherches sur le choléra. Expériences d'inoculation. I. Revue de méd. 1884. No. 6.
24. Thomas, Ueber die Erzeugung der Cholera von der Blutbahn aus etc. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 32.



25. **Dunbar**, Untersuchungen über choleraähnliche Wasserbacterien. Deutsche med. Wochenschrift 1893. S. 799.
26. **Neisser**, Ueber einen neuen Wasservibrio, der die Nitrosoindolreaction liefert. Archiv für Hygiene. Bd. XV.
27. **Rubner**, Vibrio Berolinensis, ein neuer Kommabacillus. Hygienische Rundschau 1893. No. 16.
28. P. **Ehrlich**, Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XII. S. 183.
29. **Gamaleia**, Du Choléra chez les chiens. Semaine médicale. 1892. No. 39.
30. **Wooldridge**, Ueber Schutzimpfung auf chemischem Wege. Du Bois-Archiv für Physiologie 1888. S. 526.
31. **Lilienfeld**, Verhandlungen der physiolog. Gesellschaft. 1893. Sitzung vom 14. April.
32. **Posner**, Congress für innere Medicin. 1893.
33. **Lilienfeld**, Verhandlungen der physiol. Gesellsch. Sitzung vom 5. Mai 1893.
34. **Kossel**, Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft.
35. **Ewald**, Die Lehre von der Verdauung. Cap. 5.
36. **Leubuscher**, Einfluss von Verdauungssecreten auf Bacterien. Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. 17. S. 472.
37. **Kitasato**, Verhalten der Cholerabacterien im Koth. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 5.
38. **Metchnikoff**, Recherches sur le choléra. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. 7.
39. G. **Klemperer**, Weitere Untersuchungen etc. Berliner klin. Wochenschrift 1892. No. 50.
40. **Lazarus**, Ein Fall von Cholera asiatica durch Laboratoriumsinfection. Berliner klin. Wochenschrift 1893. S. 1241.
41. Vergl. **Maiselis**, Ueber die erworbene Immunität nach menschlichen Infectionskrankheiten. Dissertation. Berlin 1893.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III. u. IV.

Tafel III. Fig. 1: Dünndarmschnitt vom normalen Hund. Fig. 2: Dünndarm vom Kaninchen. Fig. 3: Dünndarm eines Menschen. Fig. 4: Dünndarm eines Rindes. Fig. 5: Schnitt vom Dünndarm des Hundes 1. (cf. Protokolle).

Tafel IV. Fig. 6: Dünndarm eines normalen Hundes. Fig. 7: Dickdarmschnitt vom Hund 29. Fig. 8: Dünndarm desselben Hundes. Fig. 9: Dünndarm vom Hund 10 (cf. Protokolle).

Alle Präparate sind mit Ehrlich-Biondi'scher Triacidmischung gefärbt. Fig. 1—4 und 6 bei 300facher, Fig. 5, 7, 8, 9 bei 800facher Vergrösserung betrachtet.

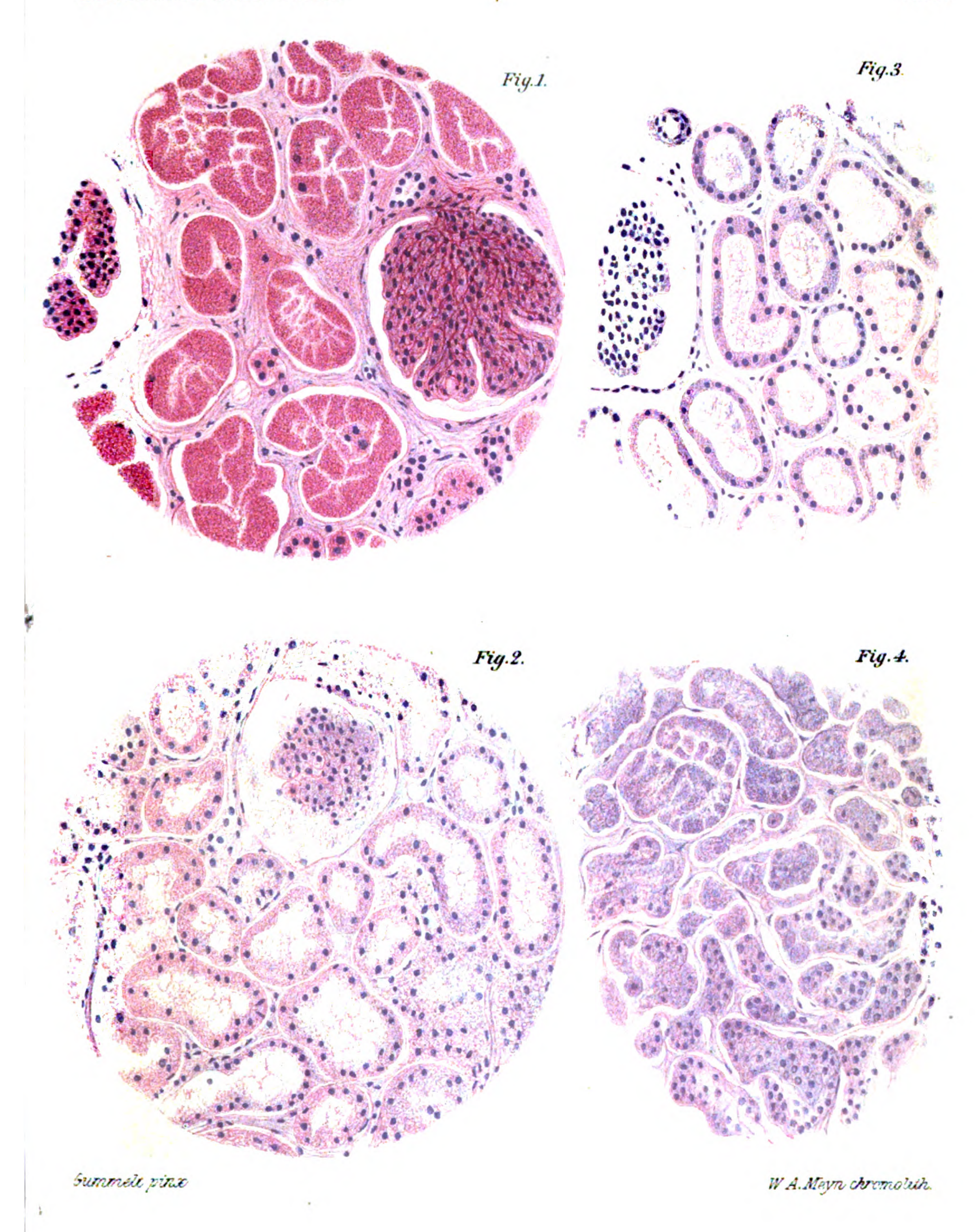


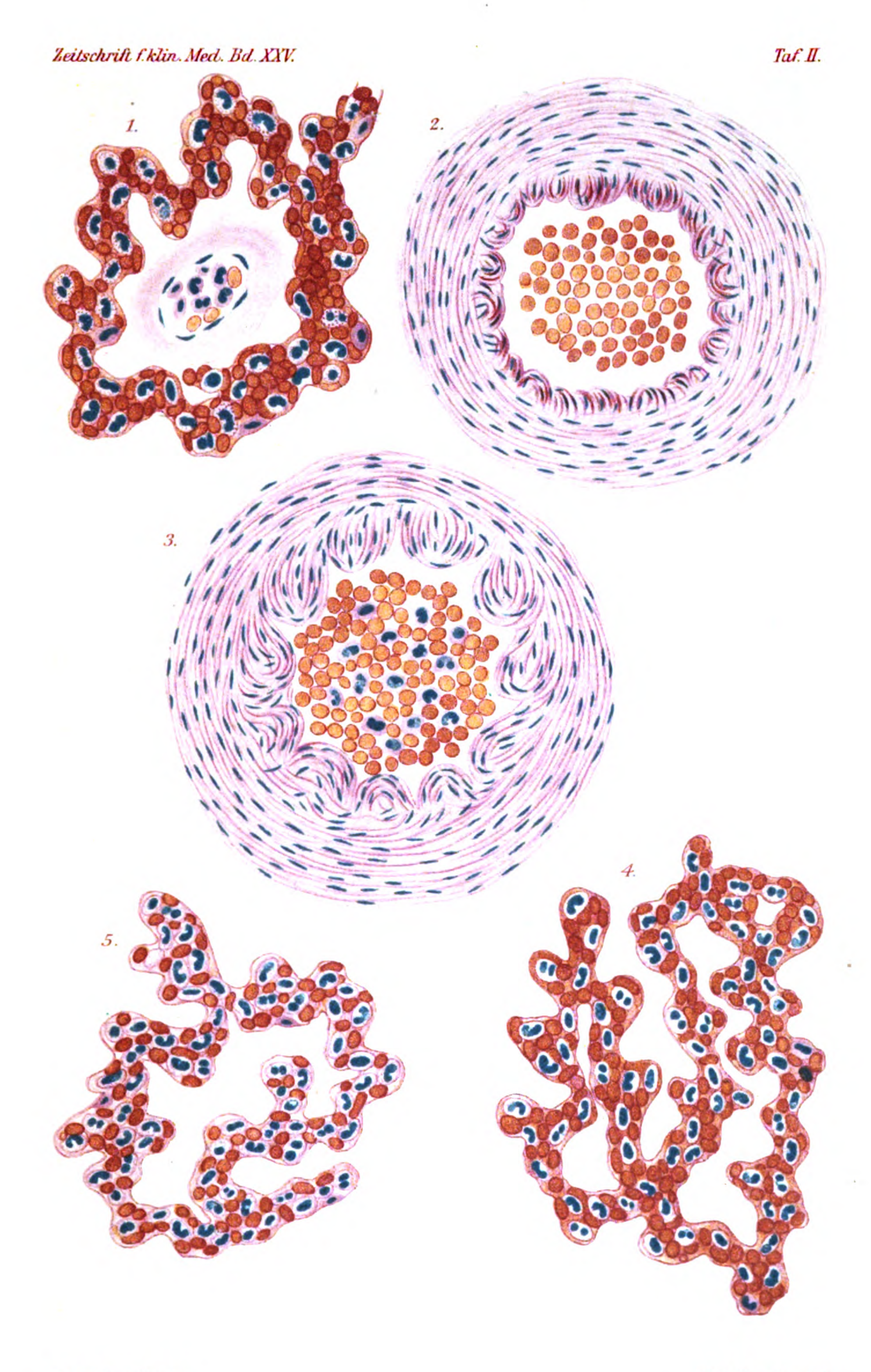
Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.



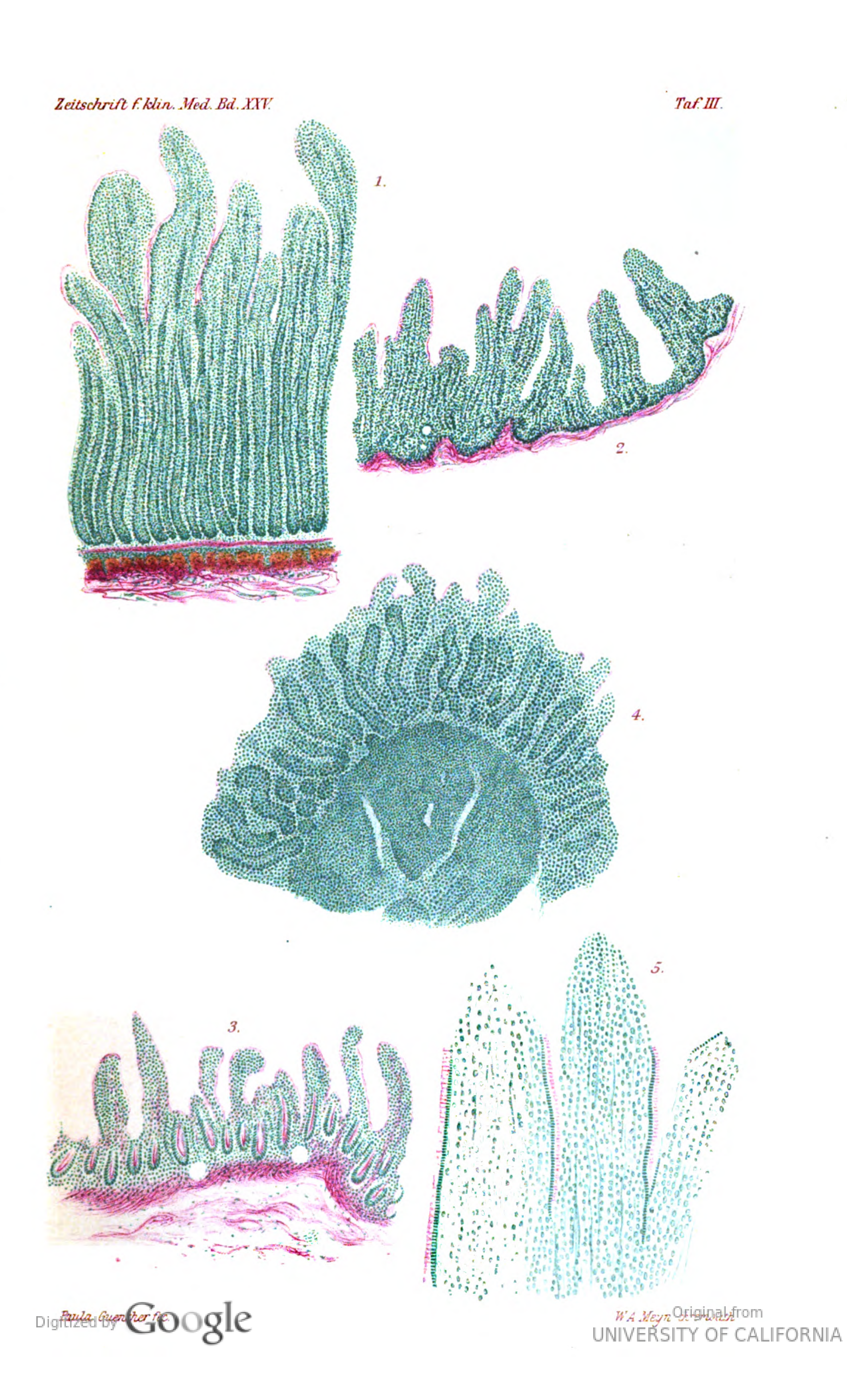
Fig. 1

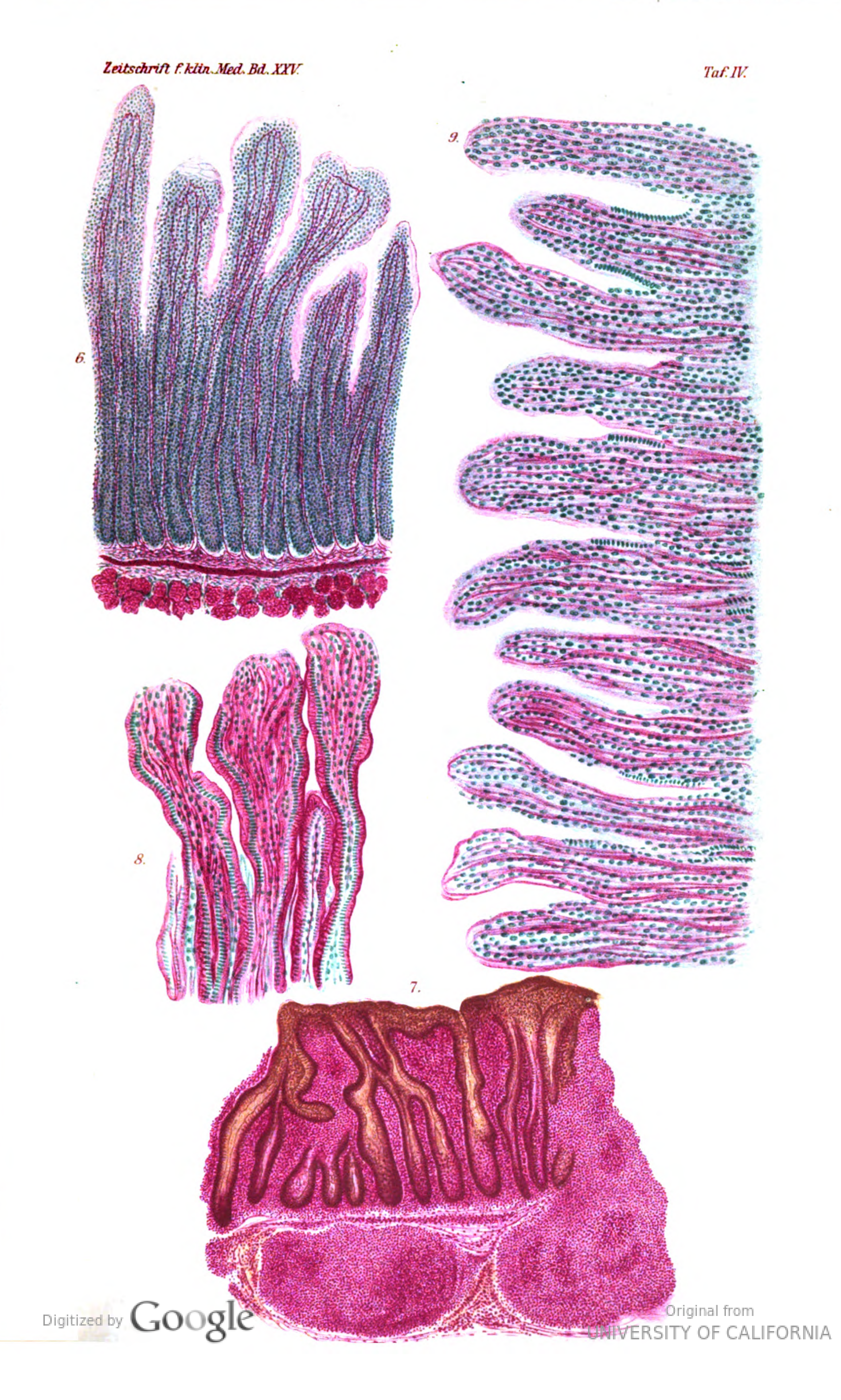
Fig. 2


Fig. 1.
Fig. 3.
Fig. 2.
Fig. 4.
Gummel pinx
W. A. Meyn chromolith.



Paula Guenther fec. W. A. Meyn chromolith.


1.
2.
4.
5.
3.
Paula Guenther fec.


9.
6.
8.
7.




FOR REFERENCE
NOT TO BE TAKEN FROM THE ROOM
CAT. NO. 23 012
PRINTED IN U.S.A.
9063
Library of the
University of California Medical School and Hospitals